

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/050274

International filing date: 21 January 2005 (21.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CH
Number: 96/04
Filing date: 23 January 2004 (23.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 16 March 2005 (16.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



E905/50274

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

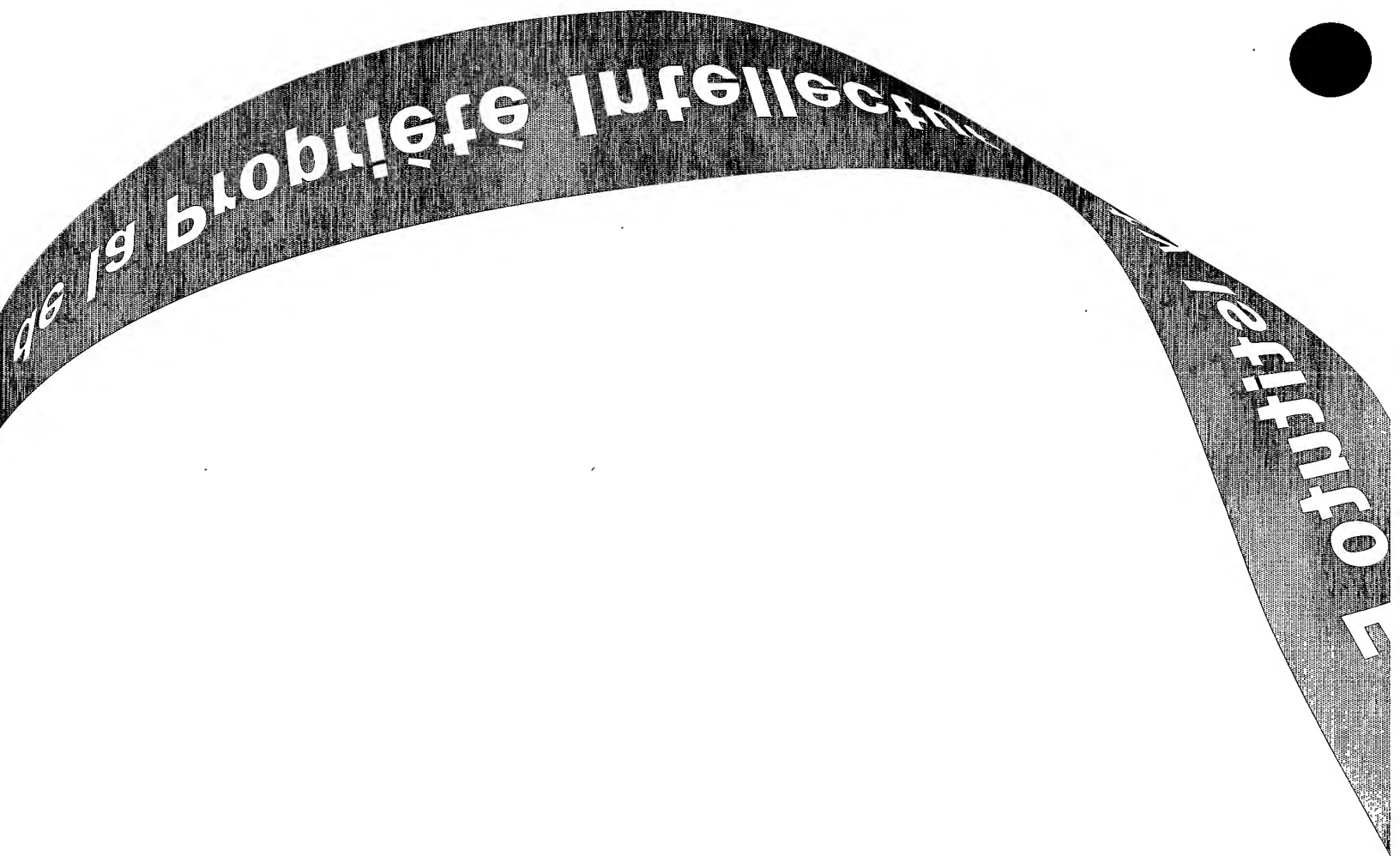
I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 3. NOV. 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti


Heinz Jenni



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 00096/04 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Organische Verbindungen.

Patentbewerber:
Speedel Experimenta AG
Gewerbstrasse 14
4123 Allschwil

Vertreter:
Solvias AG
Patente, WKL-402.3.04
Klybeckstrasse 191
4002 Basel

Anmeldedatum: 23.01.2004

Voraussichtliche Klassen: A61K, C07C, C07D

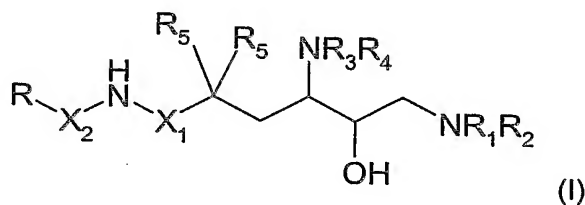


Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile
Organische Verbindungen

-1-

Die Erfindung betrifft neue Aminoalkohole, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere als Reninhemmer.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet ;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Rings gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-

C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkanoyl, -C(=O)-C₂-C₈-Alkenyl oder -C(=O)-C₂-C₈-Alkynyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl bedeutet;

R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylidenrest darstellen;

R einen gegebenenfalls substituierten ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bedeutet;

einer der Reste X₁ und X₂ Carbonyl und der andere Methylen darstellt; und deren Salze.

Mögliche Substituenten für R sind aliphatische, araliphatische, heterocycloaliphatische-aliphatische oder heteroaliphatische Reste, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls aliphatisch oder heteroaliphatisch substituiertes Amino oder auch gegebenenfalls aliphatisch, araliphatisch, heterocycloaliphatisch-aliphatisch oder heteroarylaliphatisch verethertes Hydroxy.

Vorstehende Allgemeinbegriffe haben im Rahmen der obigen Definitionen vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Aliphatischen Reste sind beispielsweise Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkanoyloxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl, eine gegebenenfalls amidierte Carboxy- oder Carboxyniederalkylgruppe, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Dicarboxyniederalkyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy(hydroxy)niederalkyl, Niederalkansulfonylniederalkyl oder gegebenenfalls N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes Sulfamoylniederalkyl.

Gegebenenfalls aliphatisch, araliphatisch, heterocycloaliphatisch-aliphatisch oder heteroarylaliphatisch verethertes Hydroxy ist beispielsweise Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkanoyloxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxyniederalkoxy, Polyhalogenniederalkoxy, Cyanniederalkoxy, ein

gegebenenfalls N-niederalkanoylierter, N-mono-oder N,N-diniederalkylierter oder durch Niederalkylen, Hydroxy-, Niederalkoxy- oder Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen, gegebenenfalls N'-niederalkanoyliertes, durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes bzw. N'-niederalkyliertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thianiederalkylen N,N-disubstituierter Aminoniederalkoxyrest, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- oder Pyridylniederalkoxy gegebenenfalls amidiertes Carboxy- oder Carboxyniederalkoxy oder Tetrazolylniederalkoxy.

Heteroaliphatische Reste sind beispielsweise gegebenenfalls N-niederalkanoylierte, N-mono- oder N,N-diniederalkylierte oder durch Niederalkylen, Hydroxy-, Niederalkoxy- oder Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen, gegebenenfalls N'-niederalkanoyliertes, durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes bzw. N'-niederalkyliertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thianiederalkylen N,N-disubstituierte Aminoniederalkylreste oder N-mono- oder N,N-diniederalkylierte Thiocarbamoylniederalkylreste.

Araliphatische oder heteroarylaliphatischen Reste sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Pyridinylniederalkylgruppen.

Cycloaliphatisch-aliphatische Reste sind beispielsweise Cycloalkylniederalkyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxycycloalkylniederalkyl.

Gegebenenfalls aliphatisch substituiertes Amino ist beispielsweise gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes oder N-mono- oder N, N-diniederalkyliertes Amino.

Gegebenenfalls heteroaliphatisch substituiertes Amino ist beispielsweise gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes, N-mono-oder N,N-diniederalkyliertes oder durch Niederalkylen, Hydroxy-, Niederalkoxy-, Niederalkoxycarbonyl-oder Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen, gegebenenfalls N'-niederalkanoyliertes, durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes bzw. N'-niederalkyliertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thianiederalkylen N,N-disubstituiertes Amino.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy ist beispielsweise gegebenenfalls aliphatisch oder araliphatisch verethertes Carboxy oder aliphatisch substituiertes Carbamoyl.

Über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl mit 4 bis 8 Ringatome weist insbesondere 5 bis 7 Ringatome auf und kann 1 oder 2 ankondensierte Phenyl- oder Cycloalkylresten aufweisen oder auch als Spiroverbindung vorliegen. Zu nennen sind beispielsweise Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Indolin-1-yl, Isoindolin-2-yl, 2,3-Dihydrobenzimidazol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinol-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-benzdiazin-1-yl oder -3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-benzdiazin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzthiazin-1-yl, 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl und 5,6-Dihydrophenanthridin-5-yl. Bevorzugt sind benzokondensierte, über ein Stickstoffatom gebundene 5- bis 7-gliedrige Aza-, Diaza-, Azoxa- und Azathiacycloalkenylreste, insbesondere Indolin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-benzdiazin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-benzdiazin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzthiazin-1-yl und 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl. Die genannten Reste können unsubstituiert oder N-substituiert und/oder C-substituiert sein, wobei insbesondere 1, 2 oder 3 Substituenten vorhanden sein können.

Als Substituenten von Phenyl, Phenylniederalkoxy, Pyridylniederalkyl, Pyridylniederalkoxy und gegebenenfalls hydriertem und/oder oxosubstituierten Heteroaryl oder kommen beispielsweise Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Halogen und Trifluormethyl in Betracht, wobei bis zu 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene der genannten Substituenten vorhanden sein können. Gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes, N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes oder durch Niederalkylen, Hydroxy-, Niederalkoxy-, Niederalkoxycarbonyl- oder Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen, gegebenenfalls N-niederalkyliertes, N-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thianiederalkylen, N,N-disubstituiertes Amino ist beispielsweise Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, eine gegebenenfalls durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkoxyniederalkyl substituierte Piperidino- oder Pyrrolidinogruppe, wie Piperidino, Hydroxypiperidino, Niederalkoxypiperidino, Niederalkoxyniederalkoxyperidino, Niederalkoxycarbonylpiperidino, Pyrrolidino, Hydroxypyrrolidino, Niederalkoxypyrrolidino, Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidino, gegebenenfalls N'-niederalkyliertes, N'-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Piperazino, wie Piperazino, N'-

Niederalkylpiperazino, N'-Niederalkanoylpiperazino, N'-Niederalkoxycarbonylpiperazino oder N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazino, gegebenenfalls niederalkyliertes Morpholino, wie Morpholin oder Niederalkylmorpholino, oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thiomorpholino, wie Thiomorpholino, S-Oxythiomorpholino oder S,S-Dioxythiomorpholino.

Gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes, N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes oder durch Niederalkylen, Hydroxy-, Niederalkoxy-, Niederalkoxycarbonyl- oder Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen, gegebenenfalls N-niederalkyliertes, N-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thianiederalkylen.

N,N-disubstituiertes Aminoniederalkyl ist beispielsweise Aminoniederalkyl, Niederalkanoylaminoniederalkyl, Niederalkylaminoniederalkyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkoxyniederalkyl substituiertes Piperidino- oder Pyrrolidinoniederalkyl, wie Piperidinoniederalkyl, Hydroxypiperidinoniederalkyl, Niederalkoxypiperidino-niederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxyperidinoniederalkyl, Niederalkoxycarbonylpiperidinoniederalkyl, Pyrrolidinoniederalkyl, Hydroxypyrrolidinoniederalkyl, Niederalkoxypyrrolidinoniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinoniederalkyl, gegebenenfalls N'-niederalkyliertes, N'-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Piperazinoniederalkyl, wie Piperazinoniederalkyl, N'-Niederalkylpiperazino-niederalkyl, N'-Niederalkanoylpiperazinoniederalkyl, N'-Niederalkoxycarbonylpiperazinoniederalkyl oder N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazinoniederalkyl, gegebenenfalls niederalkyliertes Morpholinoniederalkyl, wie Morpholinoniederalkyl oder Niederalkylmorpholinoniederalkyl, oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thiomorpholinoniederalkyl, wie Thiomorpholinoniederalkyl, S-Oxythiomorpholinoniederalkyl oder S,S-Dioxythiomorpholinoniederalkyl.

Gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes, N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes oder durch Niederalkylen, Hydroxy-, Niederalkoxy- oder Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen, gegebenenfalls N-niederalkyliertes, N-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thianiederalkylen

N,N-disubstituiertes Aminoniederalkoxy ist beispielsweise Aminoniederalkoxy, Niederalkanoylaminoniederalkoxy, Niederalkylaminoniederalkoxy, Diniederalkylaminoniederalkoxy, gegebenenfalls durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkoxyniederalkyl substituiertes Piperidino- oder Pyrrolidinoniederalkoxy, wie Piperidinoniederalkoxy, Hydroxypiperidinoniederalkoxy, Niederalkoxypiperidinoniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxyperidinoniederalkoxy, Pyrrolidinoniederalkoxy, Hydroxypyrrolidinoniederalkoxy, Niederalkoxypyrrolidinoniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinoniederalkoxy, gegebenenfalls N'-niederalkyliertes, N'-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Piperazinoniederalkoxy, wie Piperazinoniederalkoxy, N'-Niederalkylpiperazinoniederalkoxy, N'-Niederalkanoylpiperazinoniederalkoxy, N'-Niederalkoxycarbonylpiperazinoniederalkoxy oder N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazinoniederalkoxy, gegebenenfalls niederalkyliertes Morpholinoniederalkoxy, wie Morpholinoniederalkoxy oder Niederalkylmorpholinoniederalkoxy, oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thiomorpholinoniederalkoxy wie Thiomorpholinoniederalkoxy, S-Oxythio-morpholinoniederalkoxy oder S,S-Dioxythiomorpholinoniederalkoxy.

Gegebenenfalls S-oxidiertes Niederalkylthioniederalkoxy ist beispielsweise Niederalkylthioniederalkoxy, Niederalkansulfinylniederalkoxy oder Niederalkansulfonylniederalkoxy.

Gegebenenfalls amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carboxy, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, gegebenenfalls durch Hydroxy Niederalkoxy oder Niederalkoxyniederalkyl substituiertes Piperidino- oder Pyrrolidinocarbonyl, wie Piperidinocarbonyl, Hydroxypiperidinocarbonyl, Niederalkoxypiperidinocarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxyperidinocarbonyl, Pyrrolidinocarbonyl, Hydroxypyrrolidinocarbonyl, Niederalkoxypyrrolidinocarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinocarbonyl, gegebenenfalls N'-niederalkyliertes, N'-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Piperazinocarbonyl, wie Piperazinocarbonyl, N'-Niederalkylpiperazinocarbonyl, N'-Niederalkanoylpiperazinocarbonyl, N'-Niederalkoxycarbonylpiperazinocarbonyl oder N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazinocarbonyl, gegebenenfalls niederalkyliertes Morpholinocarbonyl, wie Morpholinocarbonyl oder Niederalkylmorpholinocarbonyl, oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thiomorpholinocarbonyl, wie Thiomorpholinocarbonyl, S-Oxythiomorpholinocarbonyl oder S,S-Dioxythiomorpholinocarbonyl.

Gegebenenfalls verestertes Carboxy ist beispielsweise Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl.

Gegebenenfalls amidiertes Carboxyniederalkoxy ist beispielsweise Carboxyniederalkoxy Carbamoylniederalkoxy, Niederalkylcarbamoylniederalkoxy, Diniederalkyl carbamoylniederalkoxy, gegebenenfalls durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkoxyniederalkyl substituiertes Piperidino- oder Pyrrolidinocarbonylniederalkoxy wie Piperidinocarbonylniederalkoxy, Hydroxypiperidinocarbonylniederalkoxy, Niederalkoxypiperidinocarbonylniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxyperidinocarbonylniederalkoxy, Pyrrolidinocarbonylniederalkoxy, Hydroxypyrrolidinocarbonylniederalkoxy, Niederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkoxy, gegebenenfalls N'-niederalkyliertes, N'-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Piperazinocarbonylniederalkoxy, wie Piperazinocarbonylniederalkoxy, N'-Niederalkylpiperazinocarbonylniederalkoxy, N'-Niederalkanoyl piperazinocarbonylniederalkoxy, N'-Niederalkoxycarbonylpiperazinocarbonyl oder N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazinocarbonylniederalkoxy gegebenenfalls niederalkyliertes Morpholinocarbonylniederalkoxy, wie Morpholinocarbonylniederalkoxy oder Niederalkylmorpholinocarbonylniederalkoxy, oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thiomorpholinocarbonylniederalkoxy, wie Thiomorpholinocarbonylniederalkoxy, S-Oxythiomorpholinocarbonyl oder S,S-Dioxythiomorpholinocarbonylniederalkoxy.

Gegebenenfalls amidiertes Carboxyniederalkyl ist beispielsweise Carboxyniederalkyl, Carbamoylniederalkyl, Niederalkylcarbamoylniederalkyl, Diniederalkylcarbamoylniederalkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy Niederalkoxy oder Niederalkoxyniederalkyl substituiertes Piperidino- oder Pyrrolidinocarbonylniederalkyl, wie Piperidinocarbonylniederalkyl, Hydroxypiperidinocarbonylniederalkyl, Niederalkoxypiperidinocarbonylniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxy-peridinocarbonylniederalkyl, Pyrrolidinocarbonylniederalkyl, Hydroxypyrrolidinocarbonylniederalkyl, Niederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkyl, gegebenenfalls N'-niederalkyliertes, N'-niederalkanoyliertes oder durch Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkoxyniederalkyl N'-substituiertes Piperazinocarbonylniederalkyl, wie Piperazinocarbonylniederalkyl, N'-Niederalkylpiperazinocarbonylniederalkyl, N'-Niederalkanoylpiperazinocarbonylniederalkyl, N'-Niederalkoxycarbonylpiperazinocarbonyl oder N'-Niederalkoxyniederalkylpiperazinocarbonylniederalkyl, gegebenenfalls niederalkyliertes Morpholinocarbonylniederalkyl, wie Morpholinocarbonylniederalkyl oder

Niederalkylmorpholinocarbonylniederalkyl, oder gegebenenfalls S-oxidiertes Thiomorpholinocarbonylniederalkyl, wie Thiomorpholinocarbonylniederalkyl, S-Oxythiomorpholinocarbonylniederalkyl oder S,S-Dioxythiomorpholinocarbonylniederalkyl.

Gegebenenfalls verestertes Carboxyniederalkyl ist beispielsweise Carboxyniederalkyl oder Niederalkoxycarbonylniederalkyl.

Gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes oder N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes Amino ist beispielsweise Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Dicarboxyniederalkyl ist beispielsweise Dicarboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonyl(carboxy)niederalkyl, Diniederalkoxycarbonylniederalkyl, Dicarbamoylniederalkyl, Carbamoyl(carboxy)niederalkyl, Di(niederalkylcarbamoyl)niederalkyl oder Di(diniederalkylcarbamoyl)niederalkyl.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise Carboxy(hydroxy)niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl(hydroxy)niederalkyl, Carbamoyl(hydroxy)niederalkyl, Niederalkylcarbamoyl(hydroxy)niederalkyl oder Diniederalkylcarbamoyl(hydroxy)niederalkyl.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxycydoalkylniederalkyl ist beispielsweise Carboxycydoalkylniederalkyl, Niederalkoxycarbonylcycdoalkylniederalkyl, Carbamoylcycloalkylniederalkyl, Niederalkylcarbamoylcycloalkylniederalkyl oder Diniederalkylcarbamoylcycdoalkylniederalkyl.

Gegebenenfalls N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes Thiocarbamoylniederalkyl ist beispielsweise Thiocarba-moylniederalkyl, N-Niederalkylthiocarbamoylniederalkyl oder N,N-Diniederalkylthiocarbamoylniederalkyl.

Gegebenenfalls N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes Sulfamoylniederalkyl ist beispielsweise Sulfamoylniederalkyl, Niederalkylsulfamoylniederalkyl oder Diniederalkylsulfamoylniederalkyl.

Gegebenenfalls hydrierte und/oder oxosubstituierte Heteroarylreste sind beispielsweise gegebenenfalls partiell hydrierte und/oder benzokondensierte 5-gliedrige Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxadiaza- oder Tetraaza-aryl- oder 6-gliedrige Aza- oder Diaza-arylreste, wie

gegebenenfalls oxosubstituiertes Pyrrolidiny, z.B. Pyrrolidiny oder Oxopyrrolidiny, Imidazoly, z.B. Imidazol-4-yl, Benzimidazoly, z.B. Benzimidazol-2-yl, Oxadiazoly, z.B. 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, Pyridyl, z.B. Pyridin-2-yl, Oxopiperidiny, Dioxopiperidiny, Oxothiazoly, Oxo-oxazolinyl oder Chinolinyl, z.B. Chinolin-2-yl, oder gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes Piperidyl, wie 1-Niederalkanoylpiperidiny.

Durch einen über ein C-Atom gebundenen und gegebenenfalls hydrierten und/oder oxosubstituierten Heteroarylrest substituiertes Niederalkyl weist als gegebenenfalls hydrierten Heteroarylrest beispielsweise einen gegebenenfalls partiell hydrierten und/oder benzokondensierten 5-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxadiaz- oder Tetraaza-arylrest oder 6-gliedrigen Aza- oder Diaza-arylrest auf und ist beispielsweise gegebenenfalls oxosubstituiertes PyrrolidinyNiederalkyl, z.B. PyrrolidinyNiederalkyl oder OxopyrrolidinyNiederalkyl, ImidazolyNiederalkyl, BenzimidazolyNiederalkyl, OxadiazolyNiederalkyl, PyridylNiederalkyl, OxopiperidinyNiederalkyl, DioxopiperidinyNiederalkyl, OxothiazolyNiederalkyl, Oxo-oxazolinylNiederalkyl oder ChinolinylNiederalkyl, ebenso MorpholinocarbonylNiederalkyl oder gegebenenfalls N-niederalkanoyliertes Piperidyl niederalkyl, wie 1-NiederalkanoylpiperidinyNiederalkyl.

Aminoniederalkoxy ist beispielsweise Amino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 4-Aminobutyloxy oder 5-Aminopentyloxy.

Aminoniederalkyl ist beispielsweise Amino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl oder 4-Aminobutyl.

BenzimidazolyNiederalkyl ist beispielsweise Benzimidazoly-C₁-C₄-alkyl, wie Benzimidazolylmethyl, 2-Benzimidazolyethyl, 3-Benzimidazolypropyl oder 4-Benzimidazolybutyl.

Carbamoyl(carboxy)niederalkyl ist beispielsweise Carbamoyl(carboxy)-C₁-C₈-alkyl, vor allem Carbamoyl(carboxy)-C₂-C₈-alkyl, wie 2-Carbamoyl-1-Carboxyethyl, 1-Carbamoyl-2-carboxyethyl, 3-Carbamoyl-2-carboxy-propyl oder 2-Carbamoyl-3-carboxy-propyl.

Carbamoyl(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise Carbamoyl-C₁-C₄-(hydroxy)alkyl, wie 1-Carbamoyl-2-hydroxyethyl.

Carbamoylcycloalkylniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise Carbamoylcyclopentyl-, Carbamoylcyclohexyl- oder Carbamoylcycloheptylmethyl.

Carbamoylniederalkoxy ist beispielsweise Carbamoyl-C₁-C₈-alkoxy, wie Carbamoylmethoxy, 2-Carbamoylethoxy, 3-Carbamoylpropyloxy 2-(3-Carbamoyl)propyloxy, 2-Carbamoylpropyloxy 3-(1-Carbamoyl)propyloxy, 2-(2-Carbamoyl)propyloxy, 2-(Carbamoyl-2-methyl)propyloxy, 4-Carbamoylbutyloxy, 1-Carbamoylbutyloxy, 1-(1-Carbamoyl-2-methyl)butyloxy, 3-(4-Carbamoyl-2-methyl)butyloxy, insbesondere 3-Carbamoylpropyloxy oder 2-Carbamoyl-2-methyl-ethoxy.

Carbamoylniederalkyl ist beispielsweise Carbamoyl-C₁-C₈-alkyl, wie Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 3-Carbamoylpropyl, 2-(3-Carbamoyl)propyl, 2-Carbamoylpropyl, 3-(1-Carbamoyl)propyl, 2-(2-Carbamoyl)propyl, 2-(Carbamoyl-2-methyl)propyl, 4-Carbamoyl butyl, 1-Carbamoylbutyl, 1-(1-Carbamoyl-2-methyl)butyl, 3-(4-Carbamoyl-2-methyl)butyl, insbesondere 3-Carbamoylpropyl oder 2-Carbamoyl-2-methyl-ethyl.

Carboxycycloalkylniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise Carboxycyclopentyl-, Carboxycyclohexyl- oder Carboxycycloheptylmethyl.

Carboxy(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise Carboxy-C₁-C₈-(hydroxy)alkyl, wie 1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl. Carboxyniederalkoxy ist beispielsweise Carboxy-C[^]-C₄-alkoxy, wie Carboxymethoxy, 2-Carboxyethoxy, 2- oder 3-Carboxypropyloxy 2-Carboxy-2-methyl-propyloxy, 2-Carboxy-2-ethyl-butyl-ethoxy oder 4-Carboxybutyloxy insbesondere Carboxymethoxy.

Carboxyniederalkyl ist beispielsweise Carboxy-C₁-C₄-alkyl, wie Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 2- oder 3-Carboxypropyl, 2-Carboxy-2-methyl-propyl, 2-Carboxy-2-ethyl-butyl oder 4-Carboxybutyl, insbesondere Carboxymethyl.

Chinolinylniederalkyl ist beispielsweise Chinolinyl-C₁-C₄-alkyl, wie Chinolinylmethyl, 2-Chinolinylethyl, oder 3-Chinolinylpropyl, insbesondere Chinolinylmethyl.

Cyanniederalkoxy ist beispielsweise Cyano- C_1 - C_4 -alkoxy, wie Cyanomethoxy, 2-Cyanoethoxy, 2- oder 3-Cyanopropoxy, 2-Cyano-2-methyl-propoxy, 2-Cyano-2-ethylbutoxy oder 4-Cyanobutoxy insbesondere Cyanomethoxy.

Cyanoniederalkyl ist beispielsweise Cyano- C_1 - C_4 -alkyl, wie Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 2- oder 3-Cyanopropyl, 2-Cyano-2-methyl-propyl, 2-Cyano-2-ethyl-butyl oder 4-Cyanobutyl, insbesondere Cyanomethyl.

Cycloalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, ferner Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclooctyl.

Cycloalkylniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptyl, ferner Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclooctylniederalkyl.

Di(diniederalkylcarbamoyl)niederalkyl ist beispielsweise Di-(Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl)- C_1 - C_4 -alkyl, wie 1,2-Di-(Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl)ethyl oder 1,3-Di-(Di- C_1 - C_4 -alkyl)carbamoyl)propyl, worin C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl ist.

Di(niederalkylcarbamoyl)niederalkyl ist beispielsweise Di-(C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl)- C_1 - C_4 -alkyl, wie 1,2-Di-(C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl)ethyl oder 1,3-Di-(C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl)propyl, worin C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl ist.

Dicarbamoylniederalkyl ist beispielsweise Dicarbamoyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie 1,2-Dicarbamoylethyl oder 1,3-Dicarbamoylpropyl.

Dicarboxyniederalkyl ist beispielsweise Dicarboxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie 1,2-Dicarboxyethyl oder 1,3-Dicarboxypropyl.

Diniederalkylaminoniederalkoxy ist beispielsweise N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkoxy wie 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 4-Dimethylaminobutoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 2-(N-Methyl-N-ethyl-amino) ethoxy oder 2-(N-Butyl-N-methylamino)ethoxy, insbesondere 3-Dimethylaminopropoxy.

Diniederalkylaminoniederalkyl ist beispielsweise N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 4-Dimethylaminobutyl, 2-Diethylaminoethyl, 2-(N-Methyl-N-ethyl-amino)ethyl oder 2-(N-Butyl-N-methyl-amino)ethyl, insbesondere Dimethylaminomethyl.

Diniederalkoxycarbonylniederalkyl ist beispielsweise Diniederalkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 1,2-Dimethoxycarbonylethyl, 1,3-Dimethoxycarbonylpropyl, 1,2-Dimethoxycarbonylethyl oder 1,3-Diethoxycarbonylpropyl.

Diniederalkylamino ist beispielsweise Di-C₁-C₄-alkylamino, wie Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Diethyl-amino, N-Methyl-N-propylamino oder N-Butyl-N-methyl-amino.

Diniederalkylaminoniederalkoxy ist beispielsweise N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminopropoxy, 2-(Dimethylamino-2-methyl)propoxy oder 2-(1-Dimethylamino-3-methyl)butyloxy, insbesondere 3-Dimethylaminopropoxy.

Diniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie Dimethylcarbamoyl, N-Methyl-N-ethyl-carbamoyl, Diethylcarbamoyl, N-Methyl-N-propylcarbamoyl oder N-Butyl-N-methyl-carbamoyl.

Diniederalkylcarbamoyl(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₈-(hydroxy)alkyl, wie 1-Dimethylcarbamoyl- oder 1-Diethylcarbamoyl-2-hydroxy-ethyl.

Diniederalkylcarbamoylcycloalkylniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₅-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, wie Dimethylcarbamoylcyclopentyl-, Dimethylcarbamoylcyclohexyl- oder Dimethylcarbamoylcycloheptylmethyl.

Diniederalkylcarbamoylniederalkoxy ist beispielsweise N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Dimethylcarbamoylethoxy, 3-Dimethylcarbamoylpropoxy, 2-Dimethylcarbamoylpropoxy, 2-(Dimethylcarbamoyl-2-methyl)propoxy oder 2-(1-Dimethylcarbamoyl-3-methyl)butyloxy, insbesondere 2-Dimethylcarbamoylethoxy.

Diniederalkylcarbamoylniederalkyl ist beispielsweise N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Dimethyl-carbamoylethyl, 3-Dimethylcarbamoylpropyl, 2-Dimethyl

carbamoylpropyl, 2-(Dimethylcarbamoyl-2-methyl)propyl oder 2-(1-Dimethylcarbamoyl-3-methyl)butyl, insbesondere 2-Dimethylcarbamoylethyl.

Diniederalkylsulfamoylniederalkyl ist beispielsweise N,N-Di-C₁-C₄-alkylsulfamoyl-C₁-C₄-alkyl, N,N-Dimethylsulfamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie N,N-Dimethylsulfamoylmethyl, (N,N-Dimethylcarbamoyl)ethyl 3-(N,N-Dimethylcarbamoyl)propyl oder 4-(N,N-Dimethylcarbamoyl)butyl, insbesondere N,N-Dimethylcarbamoylmethyl.

Dioxopiperidynniederalkyl ist beispielsweise Dioxopiperidino-C₁-C₄-alkyl, wie 2,6-Dioxopiperidin-1-ylmethyl, wie 2-(2,6-Dioxopiperidin-1-yl)ethyl oder 2,6-Dioxopiperidin-4-ylmethyl.

S,S-Dioxothiomorpholinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise S,S-Dioxothiomorpholinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie S,S-Dioxothiomorpholinocarbonylmethoxy, 2-(S,S-Dioxo)thiomorpholinocarbonylethoxy, 3-(S,S-Dioxo)thiomorpholinocarbonylpropyloxy oder 1- oder 2-[4-(S,S-Dioxo)thiomorpholinocarbonyl]butyloxy.

S,S-Dioxothiomorpholinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise S,S-Dioxothiomorpholinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie S,S-Dioxothiomorpholinocarbonylmethyl, 2-(S,S-Dioxo)thiomorpholinocarbonylethyl, 3-(S,S-Dioxo)thiomorpholinocarbonylpropyl oder 1- oder 2-[4-(S,S-Dioxo)thiomorpholinocarbonyl]butyl.

S,S-Dioxothiomorpholinoniederalkoxy ist beispielsweise S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkoxy, wie S,S-Dioxothiomorpholinomethoxy, 2-(S,S-Dioxo)thiomorpholinoethoxy, 3-(S,S-Dioxo)thiomorpholinopropyloxy oder 1- oder 2-[4-(S,S-Dioxo)thiomorpholino]butyloxy.

S,S-Dioxothiomorpholinoniederalkyl ist beispielsweise S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie S,S-Dioxothiomorpholinomethyl, 2-(S,S-Dioxo)thiomorpholinoethyl, 3-(S,S-Dioxo)thiomorpholinopropyl oder 1- oder 2-[4-(S,S-Dioxo)thiomorpholino]butyl.

Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor und Chlor.

Hydroxyniederalkoxy ist beispielsweise Hydroxy-C₂-C₈-alkoxy, insbesondere Hydroxy-C₂-C₄-alkoxy, wie 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropyloxy oder 4-Hydroxybutyloxy.

Hydroxyniederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise Hydroxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Hydroxyethoxymethyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 3-(3-Hydroxypropyloxy)propyl oder 4-(2-Hydroxybutyloxy)butyl, insbesondere 2-(3-Hydroxypropyloxy)ethyl oder 2-(4-Hydroxybutyloxy)ethyl.

Hydroxyniederalkyl ist beispielsweise Hydroxy-C₂-C₈-alkyl, insbesondere Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, wie 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 4-Hydroxybutyl.

Hydroxyniederalkylen ist gemeinsam mit dem seine freien Valenzen verbindenden N-Atom beispielsweise 3-Hydroxypyrrolidino oder 3- oder 4-Hydroxypiperidino.

Hydroxypiperidinocarbonyl ist beispielsweise 3- oder 4-Hydroxypiperidinocarbonyl.

Hydroxypiperidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise Hydroxypiperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 3- oder 4-Hydroxypiperidinocarbonylmethoxy.

Hydroxypiperidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Hydroxypiperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 3- oder 4-Hydroxypiperidinocarbonylmethyl.

Hydroxypiperidinoniederalkoxy ist beispielsweise 3- oder 4-Hydroxypiperidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3- oder 4-Hydroxypiperidinomethoxy, 2-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)ethoxy, 3-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)propyloxy oder 4-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)butyloxy.

Hydroxypiperidinoniederalkyl ist beispielsweise 3- oder 4-Hydroxypiperidino-C₁-C₄-alkyl, wie 3- oder 4-Hydroxypiperidinomethyl, 2-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)ethyl, 3-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)propyl oder 4-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)butyl.

Hydroxypyrrolidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise Hydroxypyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Hydroxypyrrolidinocarbonylmethoxy.

Hydroxypyrrolidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Hydroxypyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 3-Hydroxypyrrolidinocarbonylmethyl.

Hydroxypyrrolidinoniederalkoxy ist beispielsweise 3-Hydroxypyrrolidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Hydroxypyrrolidinomethoxy.

Hydroxypyrrolidinoniederalkyl ist beispielsweise 3- oder 4-Hydroxypyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie 3-Hydroxypyrrolidinomethyl.

Imidazolylniederalkyl ist beispielsweise Imidazolyl-C₁-C₄-alkyl, wie Imidazolymethyl, 2-Imidazolethyl, 3-Imidazolylpropyl oder 4-Imidazolylbutyl.

Morpholinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise Morpholinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Morpholinocarbonyl-methoxy, 2-Morpholinocarbonylethoxy, 3-Morpholinocarbonylpropyloxy oder 4-Morpholinocarbonylbutyloxy

Morpholinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Morpholinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Morpholinocarbonylmethyl, 2-Morpholinocarbonylethyl, 3-Morpholinocarbonylpropyl oder 4-Morpholinocarbonylbutyl, insbesondere 2-Morpholinocarbonylethyl.

Morpholinoniederalkoxy ist beispielsweise Morpholino-C₁-C₄-alkoxy, wie Morpholinomethoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropyloxy oder 4-Morpholinobutyloxy insbesondere 2-Morpholinoéthoxy oder 3-Morpholinopropyloxy.

Morpholinoniederalkyl ist beispielsweise Morpholino-C₁-C₄-alkyl, wie Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl oder 4-Morpholinobutyl, insbesondere Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl oder 3-Morpholinopropyl.

Morpholinoniederalkylcarbamoylniederalkoxy ist beispielsweise N-(Morpholino-C₁-C₄-alkylcarbamoyl)-C₁-C₄-alkoxy, wie insbesondere 2-Morpholinoethylcarbamoylmethoxy.

Niederalkanoylaminoniederalkyl ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Acetoxyaminoethyl.

Niederalkanoylamino ist beispielsweise N-C₁-C₈-Alkanoylamino, wie Formylamino, Acetylamino oder Pivaloylamino.

Niederalkanoyl ist beispielsweise C₁-C₈-Alkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Pivaloyl.

Niederalkanoylaminoniederalkoxy trägt die Niederalkanoylaminogruppe vorzugsweise in höherer als der alpha-Stellung und ist beispielsweise N-C₁-C₈-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkoxy,

wie 2-Formylaminoethoxy, 2-Acetylaminoethoxy oder 2-Pivaloylaminoethoxy, insbesondere 2-Acetylaminoethoxy.

Niederalkanoyloxyniederalkoxy trägt die Niederalkanoyloxygruppe vorzugsweise in höherer als der alpha-Stellung und ist beispielsweise C_1-C_8 -Alkanoyloxy- C_1-C_4 -alkoxy, wie 4-Acetoxybutyloxy.

Niederalkanoyloxyniederalkyl trägt die Niederalkanoyloxygruppe vorzugsweise in höherer als der alpha-Stellung und ist beispielsweise C_1-C_8 -Alkanoyloxy- C_1-C_4 -alkyl, wie 4-Acetoxybutyl.

Niederalkanoylpiperazinocarbonyl ist beispielsweise $N-C_2-C_8$ -Alkanoylpiperazinocarbonyl, wie 4-Acetylpiperazinocarbonyl.

Niederalkanoylpiperazinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise $N'-C_2-C_8$ -Alkanoylpiperazinocarbonyl- C_1-C_4 -alkoxy, wie 4-Acetylpiperazinocarbonylmethoxy.

Niederalkanoylpiperazinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise $N'-C_2-C_8$ -Alkanoylpiperazinocarbonyl- C_1-C_4 -alkyl, wie insbesondere N' -Acetylpiperazinomethyl.

Niederalkanoylpiperazinoniederalkoxy ist beispielsweise $N'-C_2-C_8$ -Alkanoylpiperazino- C_1-C_4 -alkoxy, wie 4-Acetyl-piperazinomethoxy.

Niederalkanoylpiperazinoniederalkyl ist beispielsweise $N'-C_2-C_8$ -Niederalkanoylpiperazino- C_1-C_4 -alkyl, wie 4-Acetylpiperazinomethyl.

Niederalkanoylpiperidinylniederalkoxy ist beispielsweise $N'-C_2-C_8$ -Niederalkanoylpiperidinylniederalkoxy, wie 1-Acetylpiperidin-4-yl-methyl.

Niederalkanoylpiperidinylniederalkyl ist beispielsweise $N'-C_2-C_8$ -Niederalkanoylpiperidin-4-yl- C_1-C_4 -alkyl, wie insbesondere 2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)ethyl.

Niederalkansulfonylniederalkoxy ist beispielsweise C_1-C_8 -Alkansulfonyl- C_1-C_4 -alkoxy, wie Methansulfonylmethoxy oder 3-Methansulfonyl-2-hydroxy-propyloxy.

Niederalkansulfonylniederalkoxy ist beispielsweise C_1-C_8 -Alkansulfonyl- C_1-C_4 -alkoxy, wie Methansulfonylmethoxy oder 3-Methansulfonyl-2-hydroxy-propyloxy.

Niederalkansulfonylniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkansulfonyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Ethansulfonylmethyl, 2-Ethansulfonylethyl, 3-Ethansulfonylpropyl oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonyl)propyl.

Niederalkoxy ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkoxy, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy, Pentyloxy oder eine Hexyloxy- oder Heptyloxy gruppe.

Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl, Sekundärbutyloxy-carbonyl, Tertiärbutyloxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl oder eine Hexyloxycarbonyl- oder Heptyloxycarbonylgruppe.

Niederalkoxycarbonyl(carboxy)niederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl(carboxy)- C_1 - C_8 -alkyl, vor allem C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl(carboxy)- C_2 - C_8 -alkyl, wie 2-Methoxycarbonyl-1-carboxyethyl, 1-Methoxycarbonyl-2-carboxyethyl, 3-Methoxycarbonyl-2-carboxypropyl oder 2-Methoxycarbonyl-3-carboxypropyl.

Niederalkoxycarbonyl(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_8 -(hydroxy)alkyl, wie 1-Methoxycarbonyl- oder 1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxyethyl.

Niederalkoxycarbonylcycloalkylniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylcyclopentyl-, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylcyclohexyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylcycloheptylmethyl.

Niederalkoxycarbonylniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyl- oder 2-Ethoxycarbonylethyl, 3-Methoxycarbonyl- oder 3-Ethoxycarbonylpropyl oder 4-Ethoxycarbonylbutyl.

Niederalkoxycarbonylpiperazinocarbonyl ist beispielsweise N' - C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylpiperazinocarbonyl, wie 4-Methoxycarbonylpiperazinocarbonyl.

Niederalkoxycarbonylpiperazinoniederalkoxy ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkoxycarbonylpiperazinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-(4-Methoxycarbonylpiperazinocarbonyl)ethoxy.

Niederalkoxycarbonylpiperazinoniederalkyl ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkoxycarbonylpiperazinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 2-(4-Methoxycarbonylpiperazinocarbonyl)ethyl.

Niederalkoxycarbonylpiperidinylniederalkyl ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkoxycarbonylpiperidinylniederalkyl, wie 2-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)ethyl. Niederalkoxyniederalkenyloxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkenyloxy, wie 4-Methoxybut-2-enyloxy.

Niederalkoxyniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkoxy, wie 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy oder 4-Methoxybutyloxy insbesondere 2-Methoxyethoxy 3-Methoxypropyloxy, 4-Methoxybutyloxy 5-Methoxypentyloxy.

Niederalkoxyniederalkoxyniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxymethoxy 2-(2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy)ethoxy, 3-(3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy)propyloxy oder 4-(2-Methoxybutyloxy)butyloxy, insbesondere 2-(Methoxymethoxy)ethoxy oder 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy.

Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxymethyl, 2-(2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy)ethyl, 3-(3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy)propyl oder 4-(2-Methoxybutyloxy)butyl, insbesondere 2-(3-Methoxypropyloxy)ethyl oder 2-(4-Methoxybutyloxy)ethyl.

Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylen ist gemeinsam mit dem seine freien Valenzen verbindenden N-Atom beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkylen, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)pyrrolidino, 3-(3-Methoxypropyloxy)piperidino oder 4-(3-Methoxypropyloxy)piperidino.

Niederalkoxyniederalkoxypiperidinocarbonyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxypiperidinocarbonyl, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)- oder 4-(3-Methoxypropyloxy)piperidinocarbonyl.

Niederalkoxyniederalkoxypiperidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-piperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)- oder 4-(3-Methoxypropyloxy)piperidinocarbonylmethoxy.

Niederalkoxyniederalkoxypiperidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-piperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)- oder 4-(3-Methoxypropyloxy)piperidinocarbonylmethyl.

Niederalkoxyniederalkoxypiperidinoniederalkoxy ist beispielsweise 3- oder 4-C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-piperidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)- oder 4-(3-Methoxypropyloxy)piperidinomethoxy 2-[3-(3-Methoxypropyloxy) oder 2-[4-(3-Methoxypropyloxy)piperidino]ethoxy, 3-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)propyloxy oder 4-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)butyloxy.

Niederalkoxyniederalkoxypiperidinoniederalkyl ist beispielsweise 3- oder 4-C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-piperidino-C₁-C₄-alkyl, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)- oder 4-(3-Methoxypropyloxy)piperidinomethyl, 2-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)ethyl, 3-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)propyl oder 4-(3- oder 4-Hydroxypiperidino)butyl.

Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxypyrrolidinocarbonyl- C₁-C₄-alkoxy, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)pyrrolidinocarbonylmethoxy.

Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)pyrrolidinocarbonylmethyl.

Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinoniederalkoxy ist beispielsweise 3- oder 4-C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxypyrrolidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)pyrrolidin-1-ylmethoxy.

Niederalkoxyniederalkoxypyrrolidinoniederalkyl ist beispielsweise 3- oder 4-C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie 3-(3-Methoxypropyloxy)pyrrolidin-1-ylmethyl.

Niederalkoxyniederalkyl beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Ethoxymethyl, Propyloxymethyl, Butyloxymethyl, 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethyl, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyl oder 4-Methoxybutyl, insbesondere 3-Methoxypropyl oder 4-Methoxybutyl, insbesondere Propyloxymethyl.

Niederalkoxyniederalkylen ist gemeinsam mit dem seine freien Valenzen verbindenden N-Atom beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylen, wie 3-Methoxypyrrolidino, 3-Methoxypiperidino oder 4-Methoxypiperidino.

Niederalkoxyniederalkylpiperazinocarbonyl ist beispielsweise N' - C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylpiperazinocarbonyl, wie N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl, N' -(4-Methoxybutyl)piperazinocarbonyl oder N' -(3-Ethoxypropyl)piperazinocarbonyl.

Niederalkoxyniederalkylpiperazinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise N' - C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylpiperazinocarbonyl- C_1 - C_4 -alkoxy, wie N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonylmethoxy, 2-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl]ethoxy, 3-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl]propyloxy oder 4-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl]butyloxy.

Niederalkoxyniederalkylpiperazinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise N' - C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylpiperazinocarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonylmethyl, 2-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl]ethyl, 3-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl]propyl oder 4-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazinocarbonyl]butyl.

Niederalkylpiperazinoniederalkoxy ist beispielsweise N' - C_1 - C_4 -Alkylpiperazino- C_1 - C_4 -alkoxy, wie N' -(3-Methoxypropyl)piperazinomethoxy, 2-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazino]ethoxy, 3-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazino]propyloxy oder 4-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazino]butyloxy.

Niederalkoxyniederalkylpiperazinoniederalkyl ist beispielsweise N' - C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, wie N' -(3-Methoxypropyl)piperazinomethyl, 2-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazino]ethyl, 3-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazino]propyl oder 4-[N' -(3-Methoxypropyl)piperazino]butyl.

Niederalkoxypiperidinocarbonyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypiperidinocarbonyl, wie 3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl, 3- oder 4-Ethoxypiperidinocarbonyl, 3- oder 4-Propyloxypiperidinocarbonyl oder 3- oder 4-Butyloxypiperidinocarbonyl.

Niederalkoxypiperidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypiperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonylmethoxy, 2-(3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl)ethoxy, 3-(3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl)propyloxy oder 4-(3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl)butyloxy.

Niederalkoxypiperidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypiperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonylmethyl, 2-(3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl)ethyl, 3-(3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl)propyl oder 4-(3- oder 4-Methoxypiperidinocarbonyl)butyl.

Niederalkoxypiperidinoniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypiperidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-(3- oder 4-Methoxypiperidino)ethoxy, 3-(3- oder 4-Methoxypiperidino)propyloxy oder 4-(3- oder 4-Methoxypiperidino)butyloxy.

Niederalkoxypiperidinoniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypiperidino-C₁-C₄-alkyl, wie 3- oder 4-Methoxypiperidinomethyl, 2-(3- oder 4-Methoxypiperidino)ethyl, 3-(3- oder 4-Methoxypiperidino)propyl oder 4-(3- oder 4-Methoxypiperidino)butyl.

Niederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Methoxypyrrolidinocarbonylmethoxy 2-(3-Methoxypyrrolidinocarbonyl)ethoxy, 3-(3-Methoxypyrrolidinocarbonyl)propyloxy oder 4-(3-Methoxypyrrolidinocarbonyl)butyloxy.

Niederalkoxypyrrolidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie 3-Methoxypyrrolidinocarbonylmethyl, 2-(3-Methoxypyrrolidinocarbonyl)ethyl, 3-(3-Methoxypyrrolidinocarbonyl)propyl oder 4-(3-Methoxypyrrolidinocarbonyl)butyl.

Niederalkoxypyrrolidinoniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxypyrrolidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Methoxypyrrolidinomethoxy, 2-(3-Methoxypyrrolidino)ethoxy, 3-(3-Methoxypyrrolidino)propyloxy oder 4-(3-Methoxypyrrolidino)butyloxy.

Niederalkoxypyrrolidinoniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie 3-Methoxypyrrolidinomethyl, 2-(3-Methoxypyrrolidino)ethyl, 3-(3-Methoxypyrrolidino)propyl oder 4-(3-Methoxypyrrolidino)butyl.

Niederalkanoylaminoniederalkoxy ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Acetoxyaminoethoxy.

Niederalkyl kann geradkettig oder verzweigt und/oder überbrückt sein und ist beispielsweise entsprechendes C₁-C₈-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl, oder eine Pentyl-, Hexyl-, Heptyl- oder Octylgruppe.

Niederalkylamino ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylamino, wie Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Butylamino, Isobutylamino, Sekundärbutylamino oder Tertiärbutylamino.

Niederalkylaminoniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie Propylaminomethoxy, 2-Methylamino-, 2-Ethylamino-, 2-Propylamino- oder 2-Butylaminoethoxy, 3-Ethylamino- oder 3-Propylaminopropoxy oder 4-Methylaminobutoxy.

Niederalkylcarbamoyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, wie Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl, Propylcarbamoyl, Butylcarbamoyl, Isobutylcarbamoyl, Sekundärbutylcarbamoyl oder Tertiärbutylcarbamoyl, insbesondere Methylcarbamoyl.

Niederalkylcarbamoyl(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylcarbamoyl-C₁-C₈-(hydroxy)alkyl, wie 1-Methylcarbamoyl- oder 1-Ethylcarbamoyl-2-hydroxy-ethyl.

Niederalkylcarbamoylcycloalkylniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7 Ringglieder auf und ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylcarbamoyl-C₅-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methylcarbamoylcyclopentyl-, Methylcarbamoylcyclohexyl- oder Methylcarbamoylcycloheptylmethyl.

Niederalkylcarbamoylniederalkoxy ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Propylcarbamoylethoxy, 3-Ethylcarbamoylpropoxy, 2-Ethylcarbamoylpropoxy, 2-(Methylcarbamoyl-2-methyl)propoxy, 2-(1-Methylcarbamoyl-3-methyl)butyloxy oder insbesondere Butylcarbamoylmethoxy.

Niederalkylcarbamoyniederalkyl ist beispielsweise N- C₁-C₄-Alkylcarbamoyn- C₁-C₄-alkyl, wie 2-Methylcarbamoylethyl, 3-Methylcarbamoynpropyl, 2-Methylcarbamoynpropyl, 2-(Methylcarbamoyn-2-methyl)propyl oder 2-(1-Methylcarbamoyn-3-methyl)butyl, insbesondere 2-Methylcarbamoylethyl.

Niederalkylcarbamoyniederalkyl ist beispielsweise N-C₁-C₈-Alkylcarbamoyn- C₁-C₄-alkyl, wie Methyl- oder Dimethylcarbamoyn- C₁-C₄-alkyl, z.B. Methylcarbamoynmethyl, 2-Methylcarbamoylethyl, 3-Methylcarbamoynpropyl oder insbesondere 2-Methylcarbamoyn-2-methylpropyl.

Niederalkylen ist gemeinsam mit dem seine freien Valenzen verbindenden N-Atom beispielsweise Pyrrolidino oder Piperidino.

Niederalkylmorpholinocarbonyl ist beispielsweise 4-(C₁-C₄-Alkyl)morpholinocarbonyl, wie 4-Methylmorpholinocarbonyl, 4-Ethylmorpholinocarbonyl, 4-Propylmorpholinocarbonyl oder 4-Butylmorpholinocarbonyl.

Niederalkylmorpholinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylmorpholinocarbonyl- C₁-C₄-alkoxy, wie Methylmorpholinocarbonylmethoxy, 2-Methylmorpholinocarbonylethoxy, 3-Methylmorpholinocarbonylpropyloxy oder 4-Methylmorpholinocarbonylbutyloxy.

Niederalkylmorpholinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylmorpholinocarbonyl- C₁-C₄-alkyl, wie Methylmorpholinocarbonylmethyl, 2-Methylmorpholinocarbonylethyl, 3-Methylmorpholinocarbonylpropyl oder 4-Methylmorpholinocarbonylbutyl, insbesondere 2-Methylmorpholinocarbonylethyl.

Niederalkylmorpholinoniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylmorpholino- C₁-C₄-alkoxy, wie Methylmorpholinomethoxy, 2-Methylmorpholinoethoxy, 3-Methylmorpholinopropyloxy oder 4-Methylmorpholinobutyloxy insbesondere 2-Methylmorpholinoethoxy oder 3-Methylmorpholinopropyloxy.

Niederalkylmorpholinoniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylmorpholino- C₁-C₄-alkyl, wie Methylmorpholinomethyl, 2-Methylmorpholinoethyl, 3-Methylmorpholinopropyl oder 4-Methylmorpholinobutyl.

Niederalkylpiperazinocarbonyl ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkylpiperazinocarbonyl, wie N'-Methylpiperazinocarbonyl, N'-Ethylpiperazinocarbonyl, N'-Propylpiperazinocarbonyl oder N'-Butylpiperazinocarbonyl.

Niederalkylpiperazinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkylpiperazinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie N'-Methylpiperazinocarbonylmethoxy, 2-(N'-Methylpiperazinocarbonyl)ethoxy, 3-(N'-Methylpiperazinocarbonyl)propyloxy oder 4-(N'-Methylpiperazinocarbonyl)butyloxy.

Niederalkylpiperazinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkylpiperazinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Methylpiperazinocarbonylmethyl, 2-(N'-Methylpiperazinocarbonyl)ethyl, 3-(N'-Methylpiperazinocarbonyl)propyl oder 4-(N'-Methylpiperazinocarbonyl)butyl, insbesondere N'-Methylpiperazinocarbonylmethyl.

Niederalkylpiperazinoniederalkoxy ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkoxy, wie N'-Methylpiperazinomethoxy, 2-(N'-Methylpiperazino)ethoxy, 3-(N'-Methylpiperazino)propyloxy oder 4-(N'-Methylpiperazino)butyloxy.

Niederalkylpiperazinoniederalkyl ist beispielsweise N'-C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Methylpiperazinomethyl, 2-(N'-Methylpiperazino)ethyl, 3-(N'-Methylpiperazino)propyl oder 4-(N'-Methylpiperazino)butyl, insbesondere N'-Methylpiperazinomethyl.

Niederalkylsulfamoylniederalkyl ist beispielsweise N-C₁-C₈-Alkylsulfamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl oder N-Butylsulfamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl oder N-Butylsulfamoylmethyl, 2-(N-Methylsulfamoyl)ethyl, 2-(N-Butylsulfamoyl)ethyl, 3-(N-Methylsulfamoyl)propyl, 3-(N-Butylsulfamoyl)propyl, oder 4-(N-Methylsulfamoyl)butyl, 4-(N-Butylsulfamoyl)butyl oder 4-(N,N-Dimethylsulfamoyl)butyl, insbesondere N-Methyl-, N-Butyl oder N,N-Dimethylsulfamoylmethyl.

Niederalkylthioniederalkoxy ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy, wie Methylthio-C₁-C₄-alkoxy, z.B. Methylthiomethoxy, 2-Methylthioethoxy oder 3-Methylthiopropyloxy.

Oxadiazolylniederalkyl ist beispielsweise 1,2,4-Oxadiazol-5-yl-C₁-C₄-alkyl, wie 1,2,4-Oxadiazol-5-ylmethyl.

Oxo-oxazolinylniederalkyl ist beispielsweise Oxo-oxazolinyl-C₁-C₄-alkyl, wie 5-Oxo-oxazolin-3-ylmethyl.

Oxopiperidinylniederalkyl ist beispielsweise Oxopiperidinyl-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Oxopiperidin-1-ylmethyl oder 2-Oxopiperidin-4-ylmethyl.

Oxopyrrolidinylniederalkyl ist beispielsweise Oxopyrrolidinyl-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Oxopyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Oxo-pyrrolidin-4-ylmethyl oder 2-Oxo-pyrrolidin-5-ylmethyl

Oxothiazolylniederalkyl ist beispielsweise Oxothiazolyl-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Oxothiazol-4-ylmethyl oder 2-Oxothiazol-5-ylmethyl.

S-Oxothiomorpholinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise S-Oxothiomorpholinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie S-Oxothiomorpholinocarbonylmethoxy, 2-(S-Oxo)thiomorpholinocarbonylethoxy, 3-(S-Oxo)thiomorpholinocarbonylpropyloxy oder 1- oder 2-[4-(S-Oxo)-thiomorpholinocarbonyl]butyloxy.

S-Oxothiomorpholinoniederalkyl ist beispielsweise S-Oxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie S-Oxothiomorpholinomethyl, 2-(S-Oxo)thiomorpholinoethyl, 3-(S-Oxo)thiomorpholinopropyl oder 1- oder 2-[4-(S-Oxo)thiomorpholino]butyl.

Phenylniederalkoxy ist beispielsweise Phenyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Benzyloxy, 2-Phenylethoxy, 3-Phenylpropyloxy oder 4-Phenylbutyloxy

Phenylniederalkyl ist beispielsweise Phenyl-C₁-C₈-alkyl, wie Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl oder Phenylbutyl.

Piperazinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise Piperazinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Piperazinocarbonylmethoxy, 2-Piperazinocarbonylethoxy, 3-Piperazinocarbonylpropyloxy oder 4-Piperazinocarbonylbutyloxy .

Piperazinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Piperazinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Piperazinocarbonylmethyl, 2-Piperazinocarbonylethyl, 3-Piperazinocarbonylpropyl oder 4-Piperazinocarbonylbutyl, insbesondere Piperazinocarbonylmethyl.

Piperidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise Piperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Piperidinocarbonylmethoxy, 2-Piperidinocarbonylethoxy, 3-Piperidinocarbonylpropyloxy oder 4-Piperidinocarbonylbutyloxy .

Piperidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Piperidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Piperidinocarbonylmethyl, 2-Piperidinocarbonylethyl, 3-Piperidinocarbonylpropyl oder 4-Piperidinocarbonylbutyl.

Piperidinoniederalkoxy ist beispielsweise Piperidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropyloxy oder 4-Piperidinobutyloxy insbesondere 2-Piperidinoethoxy.

Piperidinoniederalkyl ist beispielsweise Piperidino-C₁-C₄-alkyl, wie Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl oder 4-Piperidinobutyl, insbesondere Piperidinomethyl.

Polyhalogenniederalkoxy ist beispielsweise Di-, Tri- oder Tetrahalogen-C₁-C₄-alkoxy, wie Trifluormethoxy.

Polyhalogenniederalkyl ist beispielsweise Di-, Tri- oder Tetrahalogen-C₁-C₄-alkyl, wie Trifluormethyl.

Pyridylniederalkoxy ist beispielsweise Pyridyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Pyridylmethoxy, 2-Pyridylethoxy, 3-Pyridylpropyloxy oder 4-Pyridylbutyloxy.

Pyridylniederalkyl ist beispielsweise Pyridyl-C₁-C₄-alkyl, wie Pyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, 3-Pyridylpropyl oder 4-Pyridylbutyl, insbesondere Pyridylmethyl.

Pyrrolidinocarbonylniederalkoxy ist beispielsweise Pyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Pyrrolidinocarbonylmethoxy, 2-Pyrrolidinocarbonylethoxy, 3-Pyrrolidinocarbonylpropyloxy oder 4-Pyrrolidinocarbonylbutyloxy.

Pyrrolidinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Pyrrolidinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Pyrrolidinocarbonylmethyl, 2-Pyrrolidinocarbonylethyl, 3-Pyrrolidinocarbonylpropyl oder 4-Pyrrolidinocarbonylbutyl.

Pyrrolidinoniederalkyl ist beispielsweise Pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie Pyrrolidinomethyl, 2-Pyrrolidinoethyl, 3-Pyrrolidinopropyl oder 4-Pyrrolidinobutyl, insbesondere Pyrrolidinomethyl.

Pyrrolidinylniederalkyl ist beispielsweise Pyrrolidinylo-C₁-C₄-alkyl, wie Pyrrolidin-2-ylmethyl, Pyrrolidin-3-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 2-Pyrrolidin-3-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl oder 4-Pyrrolidin-2-ylbutyl.

Sulfamoylniederalkyl ist beispielsweise Sulfamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Sulfamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Sulfamoylmethyl, 2-Sulfamoylethyl, 3-Sulfamoylpropyl oder 4-Sulfamoylbutyl.

Tetrazolylniederalkoxy ist beispielsweise Tetrazolyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Tetrazol-5-ylmethoxy, 2-(Tetrazol-5-yl) ethoxy, 3-(Tetrazol-5-yl)propyloxy oder 4-(Tetrazol-4-yl)butyloxy, insbesondere Tetrazol-5-ylmethoxy.

Thiocarbamoylniederalkyl ist beispielsweise Thiocarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Thiocarbamoylmethyl, 2-Thiocarbamoyethyl, 3-Thiocarbamoylpropyl oder 4-Thiocarbamoylbutyl.

Thiomorpholinocarbonylniederalkyl ist beispielsweise Thiomorpholinocarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Thiomorpholinocarbonylmethyl, 2-Thiomorpholinocarbonylethyl, 3-Thiomorpholinocarbonylpropyl oder 1- oder 2-(4-Thiomorpholino-carbonyl)butyl.

Thiomorpholinoniederalkoxy ist beispielsweise Thiomorpholino-C₁-C₄-alkoxy, wie Thiomorpholinomethoxy, 2-Thiomorpholinoethoxy, 3-Thiomorpholinopropyloxy oder 1- oder 2-(4-Thiomorpholino)butyloxy.

Thiomorpholinoniederalkyl ist beispielsweise Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie Thiomorpholinomethyl, 2-Thiomorpholinoethyl, 3-Thiomorpholinopropyl oder 1- oder 2-(4-Thiomorpholino)butyl, insbesondere 2-Thiomorpholinoethyl.

Abhängig vom Vorhandensein asymmetrischer Kohlenstoffatome können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von Isomerengemischen, speziell als Racemate, oder in Form reiner Isomere, speziell von optischen Antipoden vorliegen.

Salze von Verbindungen mit salzbildenden Gruppen sind insbesondere Säureadditionssalze, Salze mit Basen oder bei Vorliegen mehrerer salzbildender Gruppen gegebenenfalls auch Mischsalze oder innere Salze.

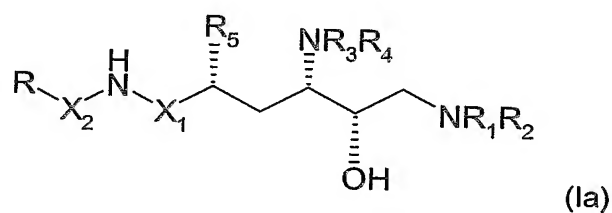
Salze sind in erster Linie die pharmazeutisch verwendbaren oder nicht-toxischen Salze von Verbindungen der Formel I.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe, z.B. einer Carboxy- oder Sulfogruppe, gebildet und sind beispielsweise deren Salze mit geeigneten Basen, wie nicht-toxische, von Metallen der Gruppe Ia, Ib, IIa und IIb des Periodensystems der Elemente abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Zinksalze oder Ammoniumsalze, auch solche Salze, welche mit organischen Aminen, wie gegebenenfalls durch Hydroxy substituierten Mono-, Di- oder Trialkylaminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, oder mit quaternären Ammoniumbasen gebildet werden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Diethyl- oder Triethylamin, Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Ethanol-, Diethanol- oder Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin oder 2-Hydroxytertiärbutylamin, N,N-Diniederalkyl-N-(hydroxyniederalkyl)-amin, wie N,N-Di-N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)-amin, oder N-Methyl-D-glucamin, oder quaternären Ammoniumhydroxiden, wie Tetrabutylammoniumhydroxid. Die Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe, z.B. einer Aminogruppe, können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit geeigneten anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure unter Ersatz eines oder beider Protonen, Phosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, z.B. Orthophosphorsäure oder Metaphosphorsäure, oder Pyrophosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, oder mit organischen Carbon-, Sulfon-, Sulfo- oder Phosphonsäuren oder N-substituierter Sulfaminsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Gluconsäure, Glucarsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, ferner Aminosäuren, wie z.B. den weiter vorn genannten alpha-Aminosäuren, sowie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, 2- oder 3-Phosphoglycerat, Glucose-6-Phosphat, N-Cyclohexylsulfaminsäure (unter Bildung der Cyclamate) oder mit anderen sauren organischen Verbindungen, wie Ascorbinsäure. Verbindungen der Formel I mit sauren und basischen Gruppen können auch innere Salze bilden.

Zur Isolierung und Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden.

Die im folgenden genannten Verbindungsgruppen sind nicht als geschlossen zu betrachten, sondern es können in sinnvoller Weise, z.B. zur Ersetzung allgemeiner durch speziellere Definitionen, Teile dieser Verbindungsgruppen untereinander oder durch die oben gegebenen Definitionen ausgetauscht oder weggelassen werden.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel Ia



worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ und R₄ Wasserstoff bedeuten,

R₅ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl oder Isopropyl, bedeutet,

R einen 2-R_A-4-R_C-Phenylrest, 2-R_A-Pyridin-3-ylrest oder 3-R_A-Pyridin-2-ylrest bedeutet, wobei

R_A C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Propyloxymethyl, Morpholino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Morpholinoethyl oder 3-Morpholinopropyl, C₁-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Acetylpiperazinomethyl, C₁-C₈-Alkoxy, wie Propyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Methoxyethoxy, 3-Methoxypropyloxy, 4-Methoxybutyloxy oder 5-Methoxypentyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkenyloxy, wie 4-Methoxybut-2-enyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-(Methoxymethoxy)ethoxy oder 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy, Amino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Aminoethoxy oder 3-Aminopropyloxy, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Dimethyl-aminopropyloxy, Carbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Carbamoylethoxy oder Carbamoyl bedeutet und R_C Wasserstoff, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Dimethylaminomethyl, Piperidino-C₁-C₄-alkyl, wie Piperidinomethyl, Pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie Pyrrolidinomethyl, Morpholino-C₁-C₄-alkyl, wie Morpholinomethyl, C₁-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Acetylpiperazinomethyl, oder C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Methylpiperazinomethyl, Morpholino, C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Morpholino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Morpholinoethoxy oder 3-Morpholinopropyloxy, Morpholino-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Morpholinoethylcarbamoylmethoxy, Piperidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Piperidinoethoxy, Carboxy, Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, wie Methylcarbamoyl, Carboxy-C₁-C₄-alkoxy, wie Carboxymethoxy, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Dimethylaminopropyloxy, C₁-C₈-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Butylcarbamoylmethoxy, oder Tetrazolyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Tetrazol-5-ylmethoxy, darstellt,

X_1 für Methylen und X_2 für Carbonyl steht,

und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer anderen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht ausscheidet, und Basesalze durch Freisetzung der freien Säure und erneute Versalzung.

Die Verbindungen der Formeln I, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen und ihren Salzen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

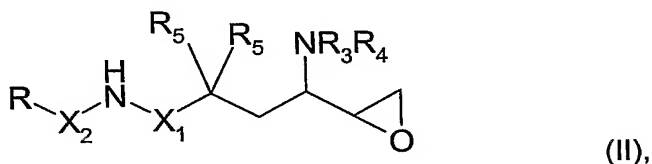
Stereoisomerengemische, also Gemische von Diastereomeren und/oder Enantiomeren, wie beispielsweise race-mische Gemische, können in an sich bekannter Weise durch geeignete Trennverfahren in die entsprechenden Isomeren aufgetrennt werden. So können Diastereomerengemische durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie, Lösungsmittelverteilung etc. in die einzelnen Diastereomeren aufgetrennt werden. Racemate können nach Überführung der optischen Antipoden in Diastereomere, beispielsweise durch Umsetzung mit optisch aktiven Verbindungen, z.B. optisch aktiven Säuren oder Basen, durch Chromatographie an mit optisch aktiven Verbindungen belegten Säulenmaterialien oder durch enzymatische Methoden, z.B. durch selektive Umsetzung nur eines der beiden Enantiomeren, voneinander getrennt werden. Diese Trennung kann sowohl auf der Stufe eines der Ausgangsprodukte als auch bei den Verbindungen der Formel I selbst erfolgen. An einzelnen Chiralitätszentren in einer Verbindung der Formel I kann die Konfiguration gezielt umgekehrt werden.

Beispielsweise kann man die Konfiguration asymmetrischer Kohlenstoffatome, welche nukleophile Substituenten, wie Amino oder Hydroxy, tragen, durch nukleophile Substitution zweiter Ordnung, gegebenenfalls nach Überführung des gebundenen nukleophilen Substituenten in eine geeignete nukleofuge Abgangsgruppe und Reaktion mit einem den ursprünglichen Substituenten einführenden Reagenz, umkehren, oder man kann die Konfiguration an Kohlenstoffatomen mit Hydroxygruppen durch Oxidation und Reduktion, analog dem Verfahren in der Europäischen Patentanmeldung EP-A-0 236 734, umkehren.

Vorteilhaft ist auch die reaktionsfähig funktionelle Abwandlung der Hydroxygruppe und anschließender Ersatz derselben durch Hydroxy unter Konfigurationsumkehr. Dazu werden die in Formel I eingezeichnete Amino- und Hydroxygruppe durch eine bivalente Gruppe, insbesondere Carbonyl überbrückt, wobei man eine Verbindung erhält, die bei Behandlung mit Thionylchlorid unter Konfigurationsumkehr wieder gespalten werden kann.

Die Verbindungen der Formel (I) können in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien zur Durchführung der Herstellungsverfahren werden beispielsweise in EP 0716077 beschrieben. Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe werden nach an sich bekannten Verfahren erhalten, z.B. indem man

a) eine Verbindung der Formel II



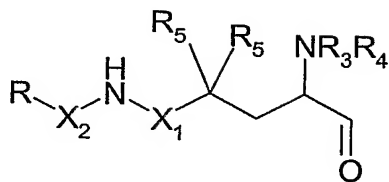
worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel R₁R₂NH (III), worin R₁ und R₂ die oben genannten Bedeutungen haben, kondensiert, wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

b) eine Verbindung der Formel II



worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einem Azid kondensiert, die Azidogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono- oder diacyliert, wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

c) eine Verbindung der Formel IV

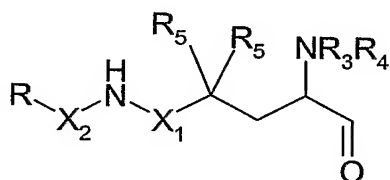


(IV),

worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Cyanid oder Nitromethan kondensiert, die Nitrilgruppe bzw. Nitrogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono- oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Man kann Verbindungen der Formel II in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren herstellen, z.B. in dem man

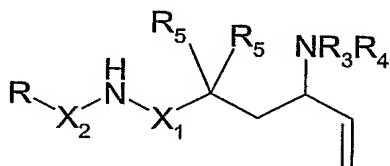
a) eine Verbindung der Formel IV



(IV),

worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Methylid kondensiert (siehe beispielsweise in Tet. Lett. 30(40), 5425-5428, 1989), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

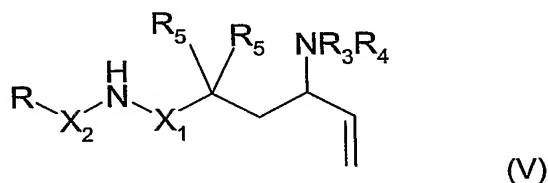
b) eine Verbindung der Formel V



(V)

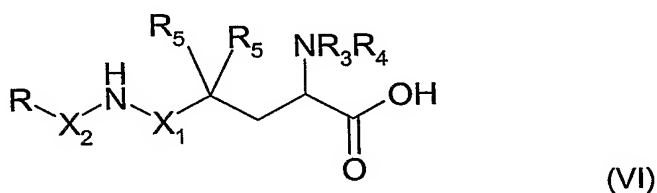
worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon epoxidiert (siehe beispielsweise in J. Med. Chem. 35(10), 1685-1701, 1992 und J. Org. Chem. 59(3), 653-657, 1994), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

c) eine Verbindung der Formel V



worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon dihydroxyliert, den Primäralkohol tosyliert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

d) aus einer Verbindung der Formel VI



worin R, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon einen aktivierten Ester herstellt und mit Diazomethan versetzt, das Diazoketon mit 48%iger HBr versetzt, und dann das Bromketon reduziert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Einzelheiten zu den spezifischen Herstellungsverfahren können den Beispielen entnommen werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte durch Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung des absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Reninhemmern wird experimentell mit einem in vitro-Test nachgewiesen [Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44]. Mit diesem Test wird die Bildung von Angiotensin I in Humanplasma gemessen. Die Menge an gebildetem Angiotensin I wird in einem anschließenden Radioimmuno-Assay bestimmt. Welche Wirkung Inhibitoren auf die Bildung von Angiotensin I haben, wird in diesem System durch den Zusatz verschiedener Konzentrationen dieser Substanzen getestet. Als IC_{50} wird

diejenige Konzentration des jeweiligen Hemmstoffes bezeichnet, die die Bildung von Angiotensin I um 50% reduziert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in den in vitro-Systemen Hemmwirkungen bei minimalen Konzentrationen von etwa 10^{-6} bis etwa 10^{-10} Mol/l.

An salzverarmten Tieren bewirken Reninhemmer einen Blutdruckabfall. Das menschliche Renin unterscheidet sich von Renin anderer Spezies. Zur Prüfung von Hemmstoffen des humanen Renins werden Primaten (Marmosets, *Callithrix jacchus*) verwendet, weil humanes Renin und Primaten-Renin im enzymatisch aktiven Bereich weitgehend homolog sind. Unter anderem wird der folgende in vivo-Test eingesetzt: Die Testverbindungen werden an normotensiven Marmosets beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von etwa 350 g, die bei Bewußtsein, freibeweglich und in ihren Normalkäfigen sind, geprüft. Blutdruck und Herzfrequenz werden mit einem Katheter in der Aorta descendens gemessen und radiometrisch erfaßt. Die endogene Freisetzung von Renin wird durch die Kombination einer 1-wöchigen salzarmen Diät mit einer einmaligen intra-muskulären Injektion von Furosemid (5-(Aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoesäure) (5 mg/kg) angeregt. 16 Stunden nach der Injektion von Furosemid werden die Testsubstanzen entweder direkt in die Oberschenkelarterie mittels einer Injektionskanüle oder als Suspension oder Lösung über eine Schlund-sonde in den Magen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in dem beschriebenen in vivo-Test bei Dosen von etwa 0.003 bis etwa 0.3 mg/kg i.v. und bei Dosen von etwa 0.3 bis etwa 30 mg/kg p.o. blutdrucksenkend wirksam.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindungen können zur Behandlung von Bluthochdruck (Hypertension), Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure), Herzerweiterung (Cardiac Hypertrophy), Herzfibrose (Cardiac Fibrosis), infarktbedingter Herzmuskelschwäche (Cardiomyopathy postinfarction), Komplikationen infolge Diabetes, wie Nephropathie, Vaskulopathie und Neuropathie, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Restenosis nach Angioplastie, erhöhten Augeninnendruck, Glaukom, abnormalem Gefäßwachstum, Hyperaldosteronismus, Angstzuständen und kognitiven Störungen Verwendung finden.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, rektal, z.B. in Form von Suppositorien,

oder transdermal, z.B. in Form von Salben oder Pflastern, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel (I) sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser. Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halb flüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen verwenden.

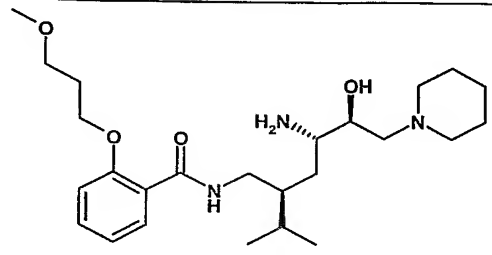
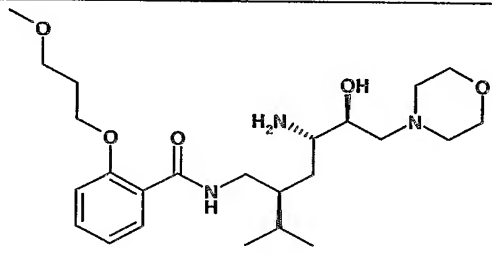
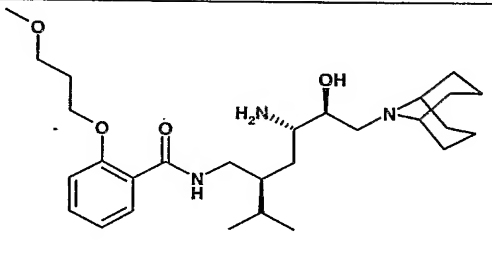
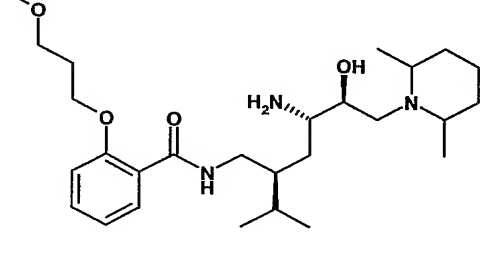
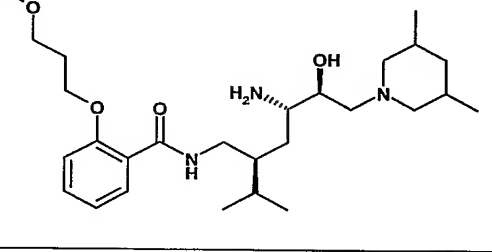
Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können auch in Kombination mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B. α - und β -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.;

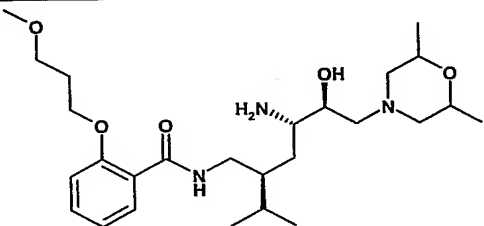
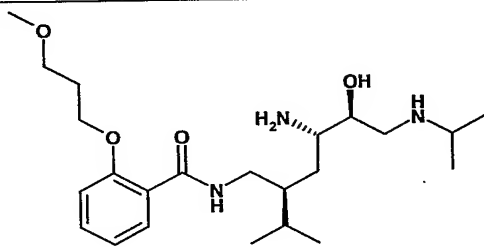
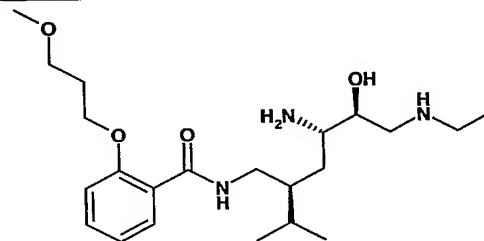
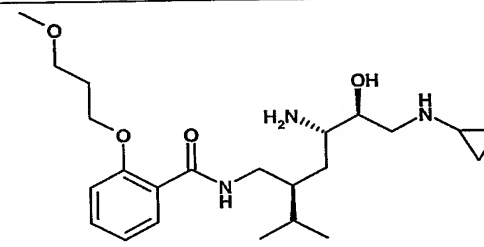
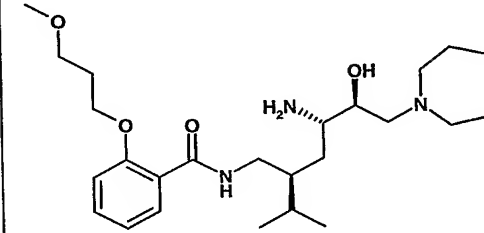
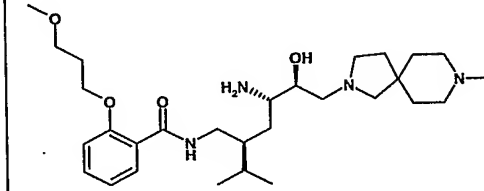
Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserlin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, verabreicht werden. Solche Kombinationen können getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

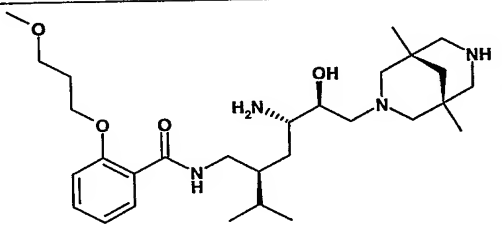
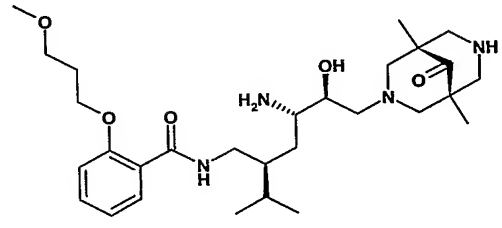
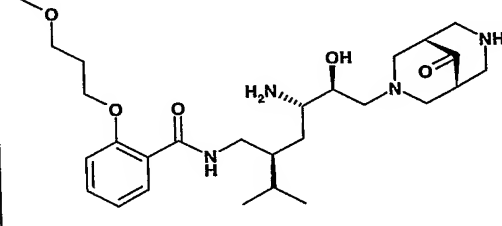
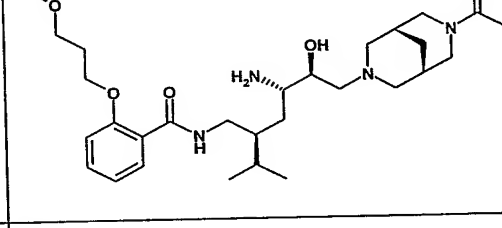
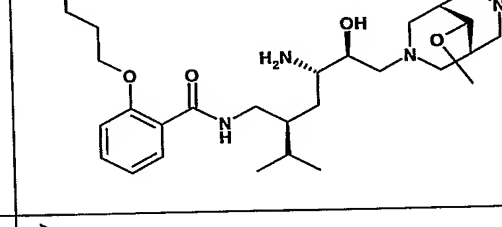
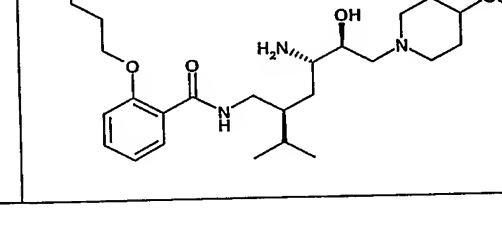
Weitere in Kombination mit den Verbindungen der Formeln (I) verwendbare Stoffe sind die Verbindungen der Klassen (i) bis (ix) auf Seite 1 der WO 02/40007 (sowie die dort im weiteren ausgeführten Bevorzugungen und Beispiele) und die auf den Seiten 20 und 21 der WO 03/027091 genannten Stoffe.

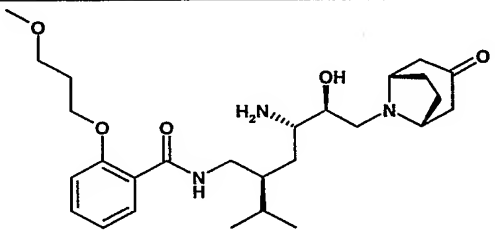
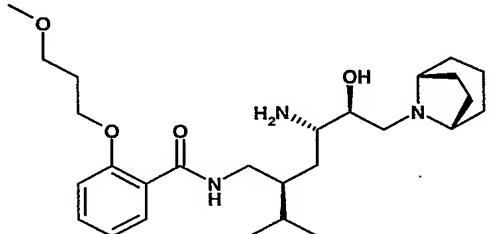
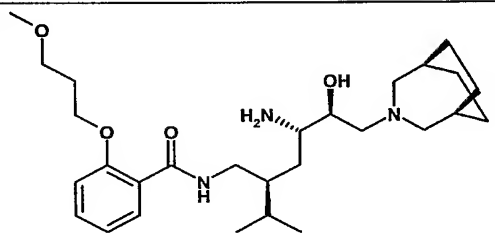
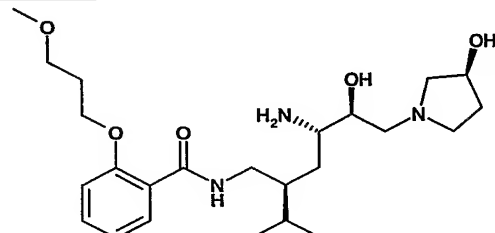
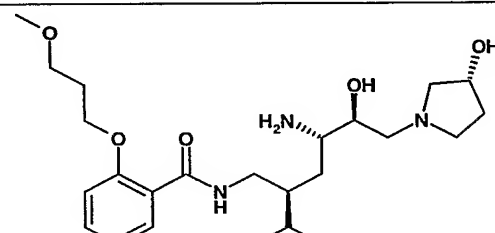
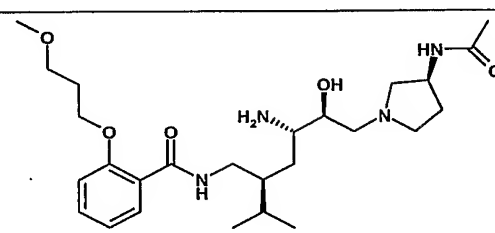
Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte, üblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

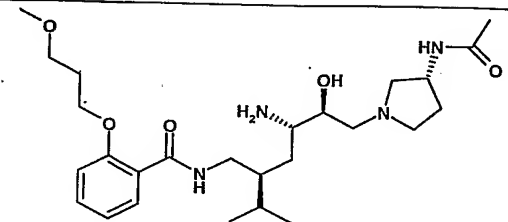
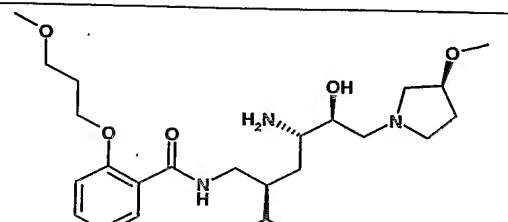
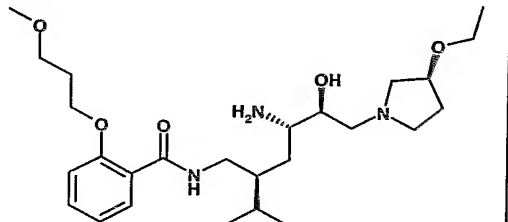
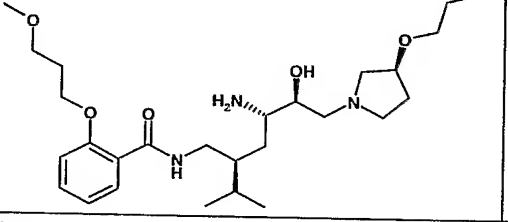
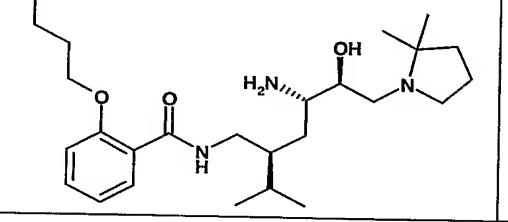
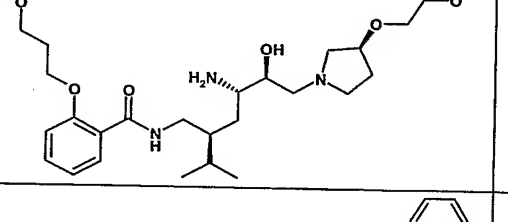
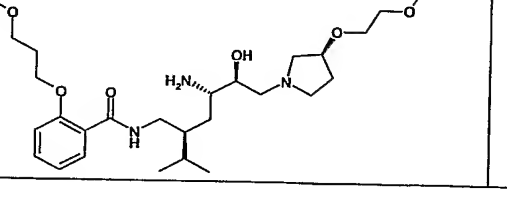
Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben. Falls nicht anders erwähnt finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt. Die Abkürzung „Rf = xx (A)“ bedeutet beispielsweise, dass der Rf-Wert xx im Lösungsmittelsystem A ermittelt wird. Das Mengenverhältnis von Lösungsmitteln zueinander ist stets in Volumenanteilen angegeben. Chemische Namen für End- und Zwischenprodukte wurden mit Hilfe des Programmes AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) erzeugt.

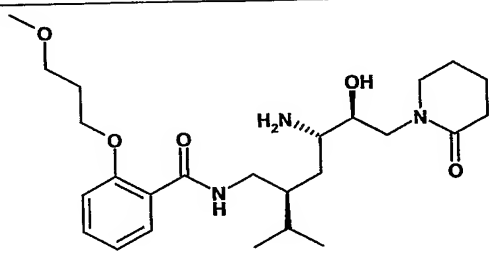
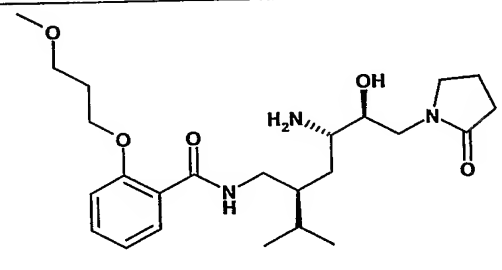
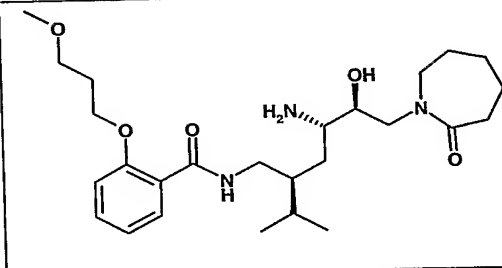
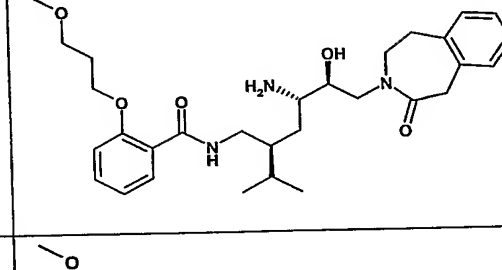
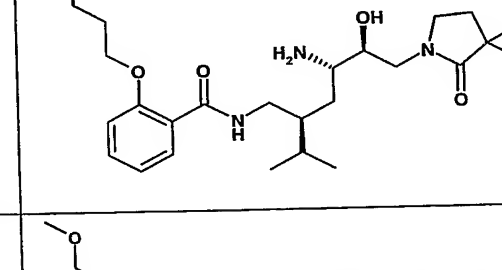
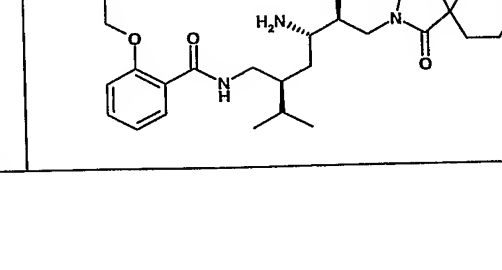
Nr.	Structure	Aspekt	R _f (System)	R _t (Method)
1				
2a				
2b				
2c				
2d				

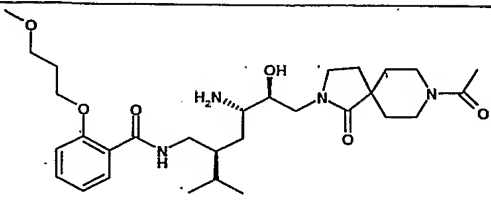
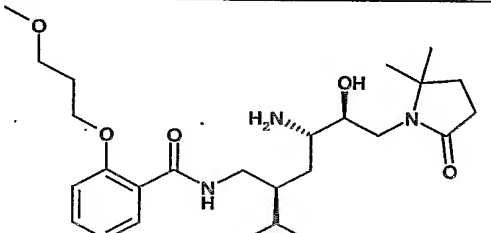
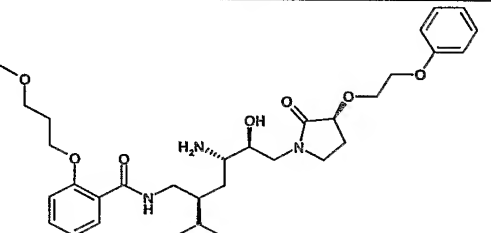
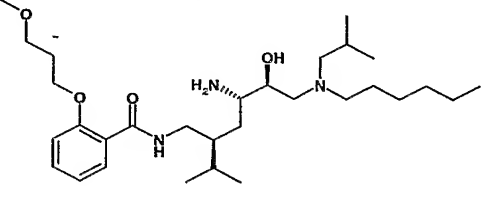
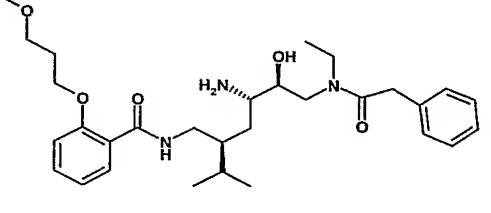
2e				
2f				
2g				
2h				
2i				
2j				

2q				
2r				
2s				
2t				
2u				
2v				

2ac				
2ad				
2ae				
2af				
2ag				
2ah				

2ai				
2aj				
2ak				
2al				
2am				
2an				
2ao				

3				
4a				
4b				
4c				
4d				
4e				

4f				
4g				
4h				
5				
6				

Dünnschichtchromatographie Fließmittelsysteme :

- A Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1
- B Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5
- C Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:10:1
- D Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:10:1
- E Dichlormethan-Methanol-Wasser-Essigsäure konz. = 750:270:50:5
- F Dichlormethan-Methanol = 1:4
- G Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:5:1
- H Dichlormethan-Methanol = 9:1
- I Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1

HPLC-Gradienten auf Hypersil BDS C-18 (5 µm); Säule: 4 x 125 mm

- I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)
- II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

R _f	Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie
R _t	Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)
Smp.	Schmelzpunkt (Temperatur)

Generelle Methode A: (N-BOC-Entschützung)

Eine Lösung von 0.2 mMol „N-BOC-Derivat“ in 2 ml 4N HCl/Dioxan wird während 2-6 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 1:

N-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.200 g (1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) (1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.23 g (3(S)-{[2-(3-Methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester in 4 ml Isopropanol und 0.99 ml Piperidin wird bei 70°C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch

eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) (3(S)-{[2-(3-Methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

3.87 g Trimethylsulfoxonium iodid und 1.98 g Kalium-tert.-butoxid werden über Nacht am Hochvakuum verrührt, mit 24 ml Tetrahydrofuran versetzt und anschliessend auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 2.65 g (1(S)-Formyl-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester in 24 ml Dimethylsulfoxid wird zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und tert.-Butyl methylether verteilt und die wässrige Phase nochmals mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (3X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

c) (1(S)-Formyl-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.10 g 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester in 1.5 ml Toluol wird bei -78°C langsam mit 0.59 ml einer 1.2M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol versetzt. Nach 45 Minuten wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Methanol versetzt. Die erhaltene Mischung wird auf 1N HCl/Eis gegossen und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2X) und Sole gewaschen, über Hyflo® klarfiltriert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung.

d) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester

Eine Mischung von 0.15 g 2-(3-Methoxy-propoxy)-benzoesäure [179992-98-4], 0.18 g Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 0.19 ml Triethylamin in 3 ml Dichlormethan

wird bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt. Anschliessend werden eine Lösung von 0.10 g 4(S)-Aminomethyl-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester in 3 ml Dichlormethan und 0.033 g 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

e) 4(S)-Aminomethyl-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.10 g 4(S)-Azidomethyl-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester in 8 ml Essigester wird in Gegenwart von 10 mg Pd/C 10 % bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung erhalten.

f) 4(S)-Azidomethyl-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester

Eine Mischung von 0.10 g 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-methansulfonyloxymethyl-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester und 0.18 g Natriumazid in 2 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon wird bei 50°C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit Diethylether (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

g) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-methanesulfonyloxymethyl-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester

Zu einer Lösung von 0.10 g 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-hydroxymethyl-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester in 5 ml Dichlormethan werden bei 0°C nacheinander zuerst

0.15 ml Triethylamin und anschliessend 0.040 ml Methansulfonsäurechlorid zudosiert. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

h) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-hydroxymethyl-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.10 g 4(S)-Benzyloxymethyl-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexancarbonsäure methyl ester [CAS 180182-92-7] in 4 ml Tetrahydrofuran wird in Gegenwart von 10 mg Pd/C 10 % bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 2

- (a) N-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-morpholin-4-yl-hexyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (b) N-[4(S)-Amino-6-(9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (c) N-[4(S)-Amino-6-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (d) N-[4(S)-Amino-6-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (e) N-[4(S)-Amino-6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (f) N-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-isopropylamino-hexyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (g) N-(4(S)-Amino-6-ethylamino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (h) N-(4(S)-Amino-6-cyclopropylamino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid

- (i) N-(4(S)-Amino-6-azepan-1-yl-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl)-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (j) N-[6-(8-Acetyl-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-4(S)-amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (k) N-[4(S)-Amino-6-(3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (l) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(3,3,4,4-tetramethyl-pyrrolidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (m) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(octahydro-isoindol-2-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (n) N-[4(S)-Amino-6-(4-aza-tricyclo[5.2.1.0*2,6*]dec-4-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (o) N-[4(S)-Amino-6-(3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (p) N-[4(S)-Amino-6-(3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (q) N-[4(S)-Amino-6-(1,5-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (r) N-[4(S)-Amino-6-(1,5-dimethyl-9-oxo-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (s) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(9-oxo-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (t) N-[6-(7-Acetyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-4(S)-amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (u) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(9-methoxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (v) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (w) N-[4(S)-Amino-6-(3-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (x) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(2(R)-methyl-pyrrolidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (y) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(2(R)-methyl-piperidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (z) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(7-methyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid

- (aa) N-[4(S)-Amino-6-(7-ethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (ab) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(7-propyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-trihydrochlorid
- (ac) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (ad) N-[4(S)-Amino-6-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (ae) N-[4(S)-Amino-6-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (af) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-6-(3(S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (ag) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-6-(3(R)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid -dihydrochlorid
- (ah) N-[6-(3(S)-Acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-4(S)-amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (ai) N-[6-(3(R)-Acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-4(S)-amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid -dihydrochlorid
- (aj) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(3(S)-methoxy-pyrrolidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (ak) N-[4(S)-Amino-6-(3(S)-ethoxy-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (al) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(3(S)-propoxy-pyrrolidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (am) N-[4(S)-Amino-6-(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (an) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-[3(S)-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (ao) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-[3(S)-(2-phenoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid

Beispiel 3

N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid

Eine Lösung von 0.051 g 2-(3-Methoxy-propoxy)-N-{3-methyl-2(S)-[2-oxo-5(S)-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-oxazolidin-4(S)-ylmethyl]-butyl}-benzamid, 0.050 g Lithiumhydroxyd Hydrat in 1.5 ml Ethanol und 1.5 ml Wasser wird während 2 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung als freie Base erhalten. Diese wird in 0.5 ml Dioxan gelöst, mit 20 µl 4N HCl/Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 2-(3-Methoxy-propoxy)-N-{3-methyl-2(S)-[2-oxo-5(S)-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-oxazolidin-4(S)-ylmethyl]-butyl}-benzamid

Eine Mischung aus 0.115 g Piperidin-2-on, 0.136 g Kalium-tert.-butoxid in 3 ml Dimethylsulfoxid wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.26 g (3(S)-[2-(3-Methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester (Beispiel 1b) versetzt und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 4

- (a) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid
- (b) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(2-oxo-azepan-1-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid
- (c) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid

- (d) N-[4(S)-Amino-6-(3,3-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid
- (e) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-(1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid
- (f) N-[6-(8-Acetyl-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-4(S)-amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid
- (g) N-[4(S)-Amino-6-(2,2-dimethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid
- (h) N-[4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-[2-oxo-3(S)-(2-phenoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid

Beispiel 5

N-[4(S)-Amino-6-(hexyl-isobutyl-amino)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.305 g (1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl]-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

- a) (1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl]-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.31 g (1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl]-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester in 3 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird nacheinander mit 35 µl Essigsäure, 82 µl Hexanal und in einer Portion 185 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

- b) (1(S)-[2-(Hexyl-isobutyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-[[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl]-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.51 g (3(S)-{[2-(3-Methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester (Beispiel 1b) und 2.55 ml Isobutylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

Beispiel 6

N-[4(S)-Amino-6-(ethyl-phenylacetyl-amino)-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-hexyl]-2-(3-methoxy-propoxy)-benzamid-hydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.200 g (1(S)-[2-(Ethyl-phenylacetyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) (1(S)-[2-(Ethyl-phenylacetyl-amino)-1(S)-hydroxy-ethyl]-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

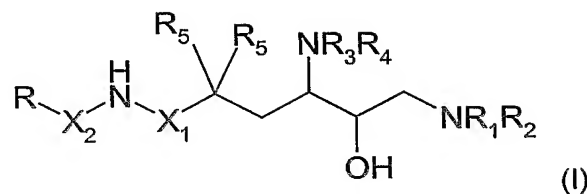
Eine Lösung von 0.19 g (1(S)-(2-Ethylamino-1(S)-hydroxy-ethyl)-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur wird mit 0.053 ml Triethylamin versetzt und das Reaktionsgemisch anschliessend auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 58 mg Phenylacetylchlorid in 1 ml Dichlormethan wird zugetropft. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

b) (1(S)-(2-Ethylamino-1(S)-hydroxy-ethyl)-3(S)-{[2-(3-methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.51 g (3(S)-{[2-(3-Methoxy-propoxy)-benzoylamino]-methyl}-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl)-carbamidsäure tert-butyl ester (Beispiel 1b) und 15 ml 2M Ethylamin/Methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet ;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Rings gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkanoyl, -C(=O)-C₂-C₈-Alkenyl oder -C(=O)-C₂-C₈-Alkynyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl bedeutet;

R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylidenrest darstellen;

R einen gegebenenfalls substituierten ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Rest bedeutet;

einer der Reste X₁ und X₂ Carbonyl und der andere Methylen darstellt;

oder ihr Salz,.

2. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können.

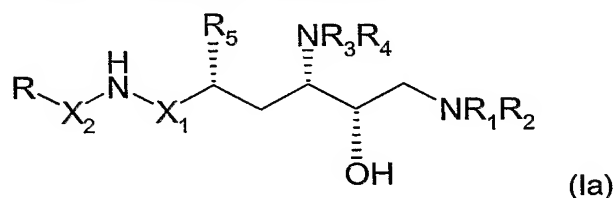
3. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin

R einen 2-R_A-4-R_C-Phenylrest, 2-R_A-Pyridin-3-ylrest oder 3-R_A-Pyridin-2-ylrest bedeutet, wobei

R_A C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Propyloxymethyl, Morpholino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Morpholinoethyl oder 3-Morpholinopropyl, C₁-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Acetylpiperazinomethyl, C₁-C₈-Alkoxy, wie Propyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Methoxyethoxy, 3-Methoxypropyloxy, 4-Methoxybutyloxy oder 5-Methoxypentyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkenyloxy, wie 4-Methoxybut-2-enyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-(Methoxymethoxy)ethoxy oder 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy, Amino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Aminoethoxy oder 3-

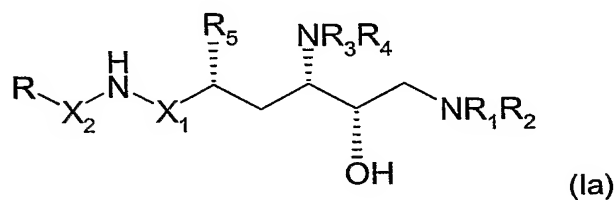
Aminopropoxy, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Dimethyl-aminopropoxy, Carbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Carbamoylethoxy oder Carbamoyl bedeutet und R_C Wasserstoff, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Dimethylaminomethyl, Piperidino-C₁-C₄-alkyl, wie Piperidinomethyl, Pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie Pyrrolidinomethyl, Morpholino-C₁-C₄-alkyl, wie Morpholinomethyl, C₁-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Acetylpiperazinomethyl, oder C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Methylpiperazinomethyl, Morpholino, C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Morpholino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Morpholinoethoxy oder 3-Morpholinopropoxy, Morpholino-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Morpholinoethylcarbamoylmethoxy, Piperidino-C₁-C₄-alkoxy, wie 2-Piperidinoethoxy, Carboxy, Carbamoyl, C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, wie Methylcarbamoyl, Carboxy-C₁-C₄-alkoxy, wie Carboxymethoxy, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkoxy, wie 3-Dimethylaminopropoxy, C₁-C₈-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Butylcarbamoylmethoxy, oder Tetrazolyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Tetrazol-5-ylmethoxy, darstellt.

4. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

5. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia



worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R_1 und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Hydroxy, Oxo, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkylcarbonylamino oder Aryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy substituiert sein können;

R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten,

R_5 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl oder Isopropyl, bedeutet,

R einen 2- R_A -4- R_C -Phenylrest, 2- R_A -Pyridin-3-ylrest oder 3- R_A -Pyridin-2-ylrest bedeutet, wobei

R_A C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Propyloxymethyl, Morpholino- C_1 - C_4 -alkyl, wie 2-Morpholinoethyl oder 3-Morpholinopropyl, C_1 - C_8 -Alkanoylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, wie N'-Acetylpiperazinomethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, wie Propyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-Methoxyethoxy, 3-Methoxypropyloxy, 4-Methoxybutyloxy oder 5-Methoxypentyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_2 - C_4 -alkenyloxy, wie 4-Methoxybut-2-enyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-(Methoxymethoxy)ethoxy oder 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy, Amino- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-Aminoethoxy oder 3-Aminopropyloxy, Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 3-Dimethylaminopropyloxy, Carbamoyl- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-Carbamoylethoxy oder Carbamoyl bedeutet und R_C Wasserstoff, Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Dimethylaminomethyl, Piperidino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Piperidinomethyl, Pyrrolidino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Pyrrolidinomethyl, Morpholino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Morpholinomethyl, C_1 - C_8 -Alkanoylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, wie N'-Acetylpiperazinomethyl, oder C_1 - C_4 -Alkylpiperazino- C_1 - C_4 -alkyl, wie N'-Methylpiperazinomethyl, Morpholino, C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Morpholino- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-Morpholinoethoxy oder 3-Morpholinopropyloxy, Morpholino- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-Morpholinoethylcarbamoylmethoxy, Piperidino- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 2-Piperidinoethoxy, Carboxy, Carbamoyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbamoyl, wie Methylcarbamoyl, Carboxy- C_1 - C_4 -alkoxy, wie Carboxymethoxy, Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkoxy, wie 3-Dimethylaminopropyloxy, C_1 - C_8 -Alkylcarbamoyl- C_1 - C_4 -alkoxy, wie Butylcarbamoylmethoxy, oder Tetrazolyl- C_1 - C_4 -alkoxy, wie Tetrazol-5-ylmethoxy, darstellt,

X₁ für Methylen und X₂ für Carbonyl steht,
oder ihr Salz, insbesondere ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

6. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

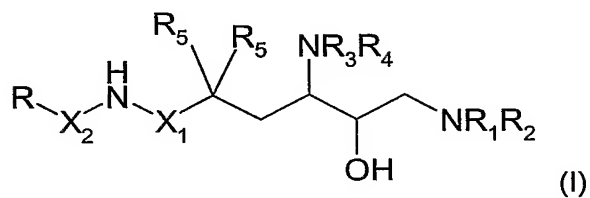
7. Pharmazeutisches Präparat enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 in freier Form oder als pharmazeutisch verwendbares Salz.

8. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit reninhemmender Wirkung.

9. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenose.

Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft neue Aminoalkohole der allgemeinen Formel



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X₁ und X₂ die in der Beschreibung näher erläuterten Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung dieser Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.